



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

IMPACTO DEL DOLOR CRÓNICO EN TRASTORNOS EMOCIONALES Y
COGNITIVOS: MECANISMOS IMPLICADOS Y PERSPECTIVAS
FARMACOLÓGICAS

IMPACT OF CHRONIC PAIN ON EMOTIONAL AND COGNITIVE
DISORDERS: MECHANISMS INVOLVED AND PHARMACOLOGICAL
APPROACHES

Autor/a: Carlos Valiente Borox

Director/es: Mónica Tramullas Fernández

Santander, 2 de Junio de 2021

Agradecimientos:

A mi familia por el apoyo continuo e incondicional que han mostrado en todo momento. En especial, a mis padres por seguir día a día mis avances y caídas y a mi hermano por estar dispuesto en todo momento a ayudarme en cualquier cosa que necesite, incluso desde la distancia.

A mis amigas y compañeras de la universidad, especialmente a mis compañeras de piso Ainoa, Andrea y Cantia por compartir conmigo a diario las experiencias positivas y aprender de los errores y problemas del camino.

A mis amigos de mi pueblo, por apoyarme, comprenderme y estar ahí en las buenas y en las malas.

A Coby y Romi, por alegrarme los días cuando vuelvo a casa.

Por último, a la directora de este trabajo por ofrecerme parte de su tiempo y ayudarme en la realización de esta revisión bibliográfica.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. CLASIFICACIONES DEL DOLOR. DEFINICIÓN DE DOLOR CRÓNICO	5
1.2. NEUROANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR CRÓNICO	6
1.3. MANEJO DEL DOLOR CRÓNICO. ESCALA ANALGÉSICA DE LA OMS	7
1.4. DOLOR CRÓNICO Y TRASTORNOS EMOCIONALES Y COGNITIVOS.....	8
2. OBJETIVOS	9
3. METODOLOGÍA	10
4. IMPACTO DEL DOLOR CRÓNICO EN TRASTORNOS EMOCIONALES.....	11
4.1 EPIDEMIOLOGÍA. DOLOR CRÓNICO Y DEPRESIÓN.....	11
4.2. BASES NEUROANATÓMICAS DE LA COMORBILIDAD ENTRE EL DOLOR CRÓNICO Y LA DEPRESIÓN.....	12
4.2.1. Cambios de la neuroplasticidad	12
4.2.2. Identificación de circuitos neuronales	13
4.2.3. Diferencias entre dolor físico y emocional	14
4.2.4. La plasticidad del neurocircuito en la comorbilidad de dolor y depresión	14
4.3. BASES NEUROBIOLÓGICAS. MECANISMOS MOLECULARES DE LA DEPRESIÓN ASOCIADA AL DOLOR CRÓNICO	15
4.3.1. Señalización del glutamato	15
4.3.2. Neuropeptidos moduladores	16
4.3.3. Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)	17
4.3.4. Neuromoduladores lipídicos	18
4.3.5. Mecanismos transcripcionales, traslacionales y epigenéticos	19
5. IMPACTO DEL DOLOR CRÓNICO EN TRASTORNOS COGNITIVOS	20
5.1. EPIDEMIOLOGÍA. DOLOR CRÓNICO Y DEMENCIA	20
5.2. BASES NEUROANATÓMICAS DE LA COMORBILIDAD ENTRE EL DOLOR CRÓNICO Y LA DEMENCIA	22
5.3. DOLOR CRÓNICO Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	23
5.3.1. Disfunción del sistema LC-NA.....	24
5.3.2. ACTIVACION DE LA MICROGLIA Y LA NEUROINFLAMACION.....	26
6. PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS.....	28
6.1. TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO Y DEPRESIÓN	28
6.1.1. Opioides	28
6.1.2. Benzodiacepinas (BDZ).....	30

6.1.3. Antidepresivos tricíclicos (ATC)	30
6.1.4. Inhibidores de la recaptación de monoaminas	31
6.1.5. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	32
6.1.6. Otros antidepresivos.....	33
6.1.7. La ketamina como analgésico y antidepresivo glutamatérgico	33
6.1.8. Fármacos antiepilépticos	34
6.2. PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS PARA LA COMORBILIDAD DE DOLOR CRÓNICO Y TRASTORNOS AFECTIVOS.....	35
6.2.1. Ampakinas.....	35
6.2.2. Estrategias terapéuticas dirigidas a los receptores 5-HT-1A.....	36
6.2.3. Fármacos dopaminérgicos	38
6.2.4. BDNF.....	38
6.2.5. Estimulación cerebral profunda	39
6.2.6. Inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC)	39
6.2.7. Sistema endocannabinoide	39
6.3. TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO Y DETERIORO COGNITIVO.....	40
6.3.1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa	41
6.3.2. Implicaciones terapéuticas dirigidas al sistema LC-NA y microglía en la comorbilidad dolor crónico y Enfermedad de Alzheimer	42
6.3.3. Enfoque terapéutico basado en la combinación de múltiples fármacos para el control del dolor crónico en personas con deterioro cognitivo	43
7. CONCLUSIONES.....	46
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	48

Resumen: El dolor crónico es una de las principales causas de morbilidad en el mundo en la actualidad. Los pacientes con dolor crónico demandan atención sanitaria por síntomas físicos y psicológicos, siendo cada vez más frecuente la morbilidad ocasionada por la gravedad de los síntomas psíquicos. Aumenta cada vez más el número de personas con dolor crónico que son diagnosticadas de trastornos emocionales y cognitivos, como la depresión o la enfermedad de Alzheimer, respectivamente. Conocer los cambios neuroanatómicos y los mecanismos moleculares que se presentan en la comorbilidad de dolor crónico y patologías neuropsiquiátricas puede ayudar a mejorar el manejo terapéutico de estos pacientes. Además, muchos de los tratamientos que se utilizan actualmente para patologías neuropsiquiátricas se emplean también para paliar el dolor crónico debido a que ambos tipos de patologías comparten ciertos mecanismos fisiopatológicos.

El estudio especializado acerca de la fisiopatología de esta comorbilidad puede ayudar a identificar nuevas dianas terapéuticas y, por tanto, nuevas alternativas farmacológicas que podrían entrar en estudios de investigación con el fin de mejorar el tratamiento de estos pacientes en un futuro.

Palabras clave: Dolor crónico, Depresión, Enfermedad de Alzheimer, Comorbilidad, Trastornos Cognitivos, Trastornos emocionales.

Abstract: Chronic pain is one of the leading causes of morbidity in the world nowadays. Patients with chronic pain demand health care due to physical and psychological symptoms since morbidity caused by the severity of psychic symptoms is increasing during the last years. Most people with chronic pain are also diagnosed with emotional and cognitive disorders, such as Depression or Alzheimer's disease, respectively. Understanding the neuroanatomical changes and the molecular mechanisms that occur in the comorbidity of chronic pain and neuropsychiatric pathologies might help in the therapeutic management of these patients. In addition, most of the treatments that are currently used for neuropsychiatric pathologies are also used to reduce chronic pain due to both types of pathologies share similar pathophysiological mechanisms.

To study in detail the pathophysiology of this comorbidity might allow expanding further research on novel therapeutic targets and, to develop new pharmacological alternatives to improve the treatment of these patients in the future.

Key words: Chronic Pain, Depression, Alzheimer's disease, Comorbidity, Cognitive Disorders, Emotional Disorders.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CLASIFICACIONES DEL DOLOR. DEFINICIÓN DE DOLOR CRÓNICO

En 2020, la *International Association for the Study of Pain* (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial”. Esta definición, concluye que el dolor es siempre una experiencia personal y subjetiva influenciada en diversos grados por factores biológicos, psicológicos y sociales. A través de sus experiencias de vida, una persona aprende el concepto de dolor. Se debe respetar el informe de la persona sobre una experiencia como dolor. Esta definición supuso un cambio con respecto a las anteriores, al introducir dos nuevos conceptos: en primer lugar, el dolor no se considera una experiencia exclusivamente nociceptiva, sino que está integrada por componentes emocionales y cognitivos y, en segundo lugar, puede producirse sin causa somática que la justifique (1).

Existen varias clasificaciones con respecto al dolor atendiendo a los mecanismos neurofisiológicos que los provocan o su aspecto temporal.

En función de los mecanismos neurofisiológicos, se pueden diferenciar dos tipos de dolor: el nociceptivo y el neuropático. El **dolor nociceptivo** es el denominado dolor normal o común que aparece en todos los individuos alguna vez en la vida y, a su vez puede ser producido (2):

- Por **daño somático**: dolor bien localizado producido por una lesión a nivel de la piel, músculo, ligamentos, articulaciones o huesos, que no suele acompañarse de reacciones vegetativas y se transmite por neuronas somáticas.
- Por **daño visceral**: dolor mal localizado que se extiende más allá de la víscera dañada, también llamado dolor referido, que se acompaña a veces con reacciones vegetativas y se transmite por neuronas somatoviscerales.

Por otro lado, el **dolor neuropático**, también llamado anormal o patológico, aparece con menor frecuencia como resultado de una lesión o enfermedad del Sistema Nervioso Periférico (SNP) o Central (SNC) (2).

Según su aspecto temporal, el dolor se clasifica en **agudo** (cuando su duración es menor a tres meses) o **crónico** (cuando este persiste más de tres meses o al menos 1 mes con otros síntomas asociados). La diferencia entre ambos no solo se basa en el tiempo de evolución, sino también en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes (2).

El **dolor agudo** se trata de un dolor de naturaleza nociceptiva que aparece como función protectora por una estimulación química, mecánica o térmica de receptores específicos. Las manifestaciones psicológicas son escasas y por lo habitual se reducen a formas de ansiedad, dentro de una respuesta característica de estrés y excitación en la que se incluyen evidencias somáticas como la midriasis, elevación de la presión arterial, taquicardia y, en términos hormonales, el incremento de los niveles de cortisol plasmático (2).

El **dolor crónico**, sin embargo, es un proceso no autolimitado que persiste por tiempo prolongado y suele ser de naturaleza neuropática. Además, el dolor crónico suele ser refractario a múltiples tratamientos y puede estar asociado a síntomas psicológicos y trastornos que pueden ser el origen del dolor, así como consecuencia de este (ansiedad, depresión, fobias, insomnio, trastornos de

conducta con repercusión de vida social y laboral). Es por esto, que el dolor crónico ha sido determinado como enfermedad más que como síntoma (2).

Por último, en septiembre de 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una nueva clasificación internacional de dolor crónico en la cual se establecen siete grupos de dolor en relación con la etiología (Tabla 1) (2).

CRITERIO	CLASIFICACION
Duración	Agudo, subagudo, crónico
Etiología	Dolor crónico primario, oncológico, posquirúrgico o postraumático, orofacial o cefalea, neuropático y musculoesquelético
Mecanismo	Nociceptivo (somático o visceral) y neuropático
Localización	Localizado o difuso
Intensidad	Leve, moderado o intenso
Características	Urente, lancinante, punzante, sordo...

TABLA 1. Clasificaciones del dolor. Fuente: La Organización Mundial de la Salud (OMS), 2019

1.2. NEUROANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR CRÓNICO

La percepción del dolor es el resultado de la transducción de estímulos sumados espacial o temporalmente que activan los nociceptores periféricos. Los nociceptores pueden ser específicos para estímulos dolorosos o pueden responder generalmente a una amplia gama de estímulos mecánicos, térmicos, químicos o eléctricos. Desde estos receptores periféricos, se transmite la señal al SNC a través de fibras mielínicas tipo Aδ o amielínicas tipo C. Los neurotransmisores involucrados en transmitir la señal son principalmente la sustancia P, neuroquinina, neurotensina, glutamato y N-metil-D-aspartato (NMDA), entre otros (3).

Los haces aferentes primarios, en cuyos extremos se sitúan los nociceptores periféricos, tienen sus somas celulares en los ganglios raquídeos de la raíz dorsal. Sus ramas alcanzan la médula espinal y terminan en la sustancia gris del asta posterior para conectar con otras neuronas o interneuronas. Las células del asta dorsal son las neuronas de primer orden. Más tarde la transmisión a las neuronas de segundo orden propagará el estímulo doloroso a estructuras supramedulares mediante vías cruzadas ascendentes, aunque algunas lo hacen de manera ipsilateral. Las vías ascendentes principales que llevan información nociceptiva son el tracto espinotalámico, espinomesencefálico y el espinoreticular (4).

A nivel medular, se establecen conexiones con las neuronas del sistema simpático, que se encarga de la respuesta vegetativa. Sus axones cruzan la línea media al lado contralateral y ascienden por el bulbo raquídeo, donde se unen los haces espinotalámico anterior y el espinotectal conformando así el lemnisco espinal; y la parte posterior del puente y mesencéfalo, donde se ubica el tegmento (4).

Finalmente, las fibras llegan al tálamo. Allí conectan con la tercera neurona en el núcleo ventroposterior lateral, donde se ubican las sensaciones térmicas y dolorosas. Los axones de las neuronas de tercer orden pasan por el brazo posterior de la cápsula interna para llegar al área somatosensorial de la corteza. El componente afectivo de la sensación dolorosa podría estar referido a los núcleos talámicos mediales y algunas áreas de la corteza prefrontal, especialmente la supraorbitaria. La integración final de los componentes discriminativos y afectivos residen a nivel

cortical y a través de conexiones del tálamo ventroposterior lateral e inferior hacia las áreas primaria y de asociación somatosensorial, que a su vez está en contacto con otras áreas de asociación (4).

En cuanto a la fisiopatología del dolor crónico, la sensibilización periférica o la sensibilización del SNC, a través de la activación de glutamato o receptor NMDA, crea el escenario para el desarrollo de un síndrome de dolor crónico. Una segunda característica de la fisiopatología del dolor crónico es la plasticidad del sistema nervioso. Debido a la activación prolongada de las vías del dolor, provocada por sensibilización, la plasticidad neuronal da como resultado una degeneración y remodelación de las sinapsis y ganglios (3).

Puede ocurrir que células que anteriormente no producían transmisores de dolor, ahora los produzcan. Por ejemplo, fibras nerviosas que normalmente transportan información propioceptiva (tipo A β) pueden modificarse para comenzar a producir sustancia P, y convertir efectivamente estas señales previamente inocuas en transmisiones de dolor (Figura 1). Estos cambios funcionales y morfológicos del sistema nervioso pueden causar una disminución del umbral del dolor y una activación exagerada de las vías del dolor, descargas ectópicas o pérdidas de procesos inhibitorios fisiológicos. El dolor crónico puede provocar anomalías de la vía del dolor que pueden describirse como hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo doloroso normal) o alodinia (dolor ante un estímulo no doloroso) (3).

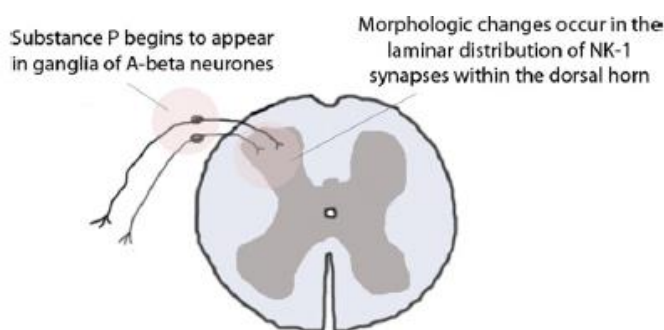
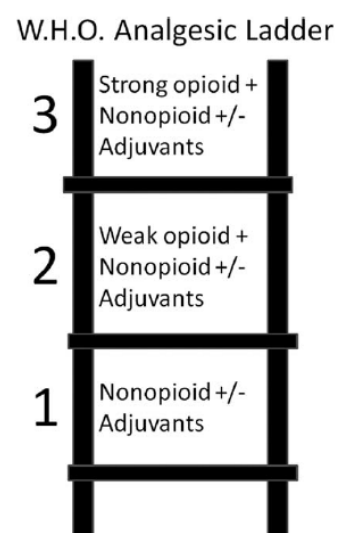


FIGURA 1. Cambios morfológicos de fibras aferentes en el asta dorsal de la médula espinal en un síndrome de dolor crónico típico. Estos cambios se reflejan bajo síntomas de hiperalgesia y alodinia. *Fuente: Greene SA, 2010.*

1.3. MANEJO DEL DOLOR CRÓNICO. ESCALA ANALGÉSICA DE LA OMS

En este trabajo, describiremos las perspectivas farmacológicas para tratar a pacientes con dolor crónico y trastornos cognitivos y emocionales. Antes de ello, se debe introducir brevemente cómo se trata el dolor crónico actualmente por sí solo en pacientes sanos. Primero hay que tener en cuenta que los fármacos eficaces para el dolor agudo suelen ser poco beneficiosos para el dolor crónico. Las terapias a largo plazo normalmente pueden requerir diferentes vías de administración para lograr una mayor eficacia con menos efectos secundarios: vía oral, transdérmica o formulaciones de liberación sostenida. A continuación, se indican las recomendaciones y pautas establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el manejo del dolor crónico (3).

FIGURA 2. La escalera analgésica de la OMS. Los analgésicos del primer escalón se utilizan para controlar el dolor leve. Cuando no se controla por los analgésicos del primer escalón, (analgésicos no opioides + adyuvante analgésico como la gabapentina), se usan los del segundo escalón. Si esto no es suficiente, se pasa al tercer escalón. *Fuente: Greene SA, 2010.*



En primer lugar, para el dolor crónico leve se suelen utilizar los analgésicos no opioides como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), acetaminofén y aspirina, entre otros. Estos se encontrarían en el primer escalón del tratamiento contra el dolor crónico. En caso de que no sea suficiente, especialmente si se ha probado previamente a aumentar dosis o combinar fármacos, se puede pasar al segundo escalón donde se encuentran los opioides menores, como el tramadol. Finalmente, en el último escalón se encuentran los opioides mayores, entre ellos destacan la morfina, el fentanilo, buprenorfina o la oxycodona. Todos estos se pueden utilizar tal y como se muestra en la Figura 2 junto con otros fármacos coadyuvantes. La lista de opciones farmacológicas para el dolor crónico es extensa. Esta lista incluye los antiepilépticos (como la gabapentina o pregabalina), los antidepresivos tricíclicos y antidepresivos duales, analgésicos tópicos, relajantes musculares, el N-metil-D-aspartato, etc. Los antagonistas del receptor (NMDA) y los agonistas adrenérgicos alfa 2 también son posibles terapias farmacológicas. La respuesta al tratamiento puede diferir entre individuos, pero el tratamiento generalmente se realiza de forma escalonada para reducir la duración y la dosis de los analgésicos opioides (5).

1.4. DOLOR CRÓNICO Y TRASTORNOS EMOCIONALES Y COGNITIVOS

El dolor crónico es una enfermedad física que se acompaña de una gran variedad de síntomas: fatiga, anorexia, falta de motivación, disminución de la libido, estado de ánimo deprimido, aumento de la sensibilidad del dolor, apatía o deterioro de la sociabilidad, entre otras. Muchos de estos síntomas se pueden explicar como consecuencia del componente afectivo de la enfermedad física, que desencadena una serie de comportamientos y un estado de ánimo deprimido acorde con el malestar y el sufrimiento de la persona. No obstante, con gran frecuencia, muchos de los síntomas psíquicos permanecen tras la recuperación de la dolencia original (6). En atención primaria, el síntoma físico más frecuente es el dolor y el síntoma psíquico más prevalente es el estado de ánimo deprimido. Varios estudios han demostrado que ambos síntomas se relacionan entre sí a través de diversos mecanismos como, por ejemplo, la inflamación. La alta comorbilidad de dolor y depresión en el contexto de inflamación sugiere la posibilidad de que los mecanismos que unen el sistema inmune y el sistema nervioso central, los llamados mecanismos neuroinmunomediados, estén involucrados en la patogenia de dolor y depresión (1).

El reconocimiento de que estos mecanismos pueden ser los responsables de esta comorbilidad nos puede llevar a introducir nuevas opciones terapéuticas, aparte de los antidepresivos tradicionales (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina o los novedosos inhibidores selectivos de la noradrenalina y dopamina) y los clásicos analgésicos derivados de los opioides cuya eficacia en cada uno de ellos tiene una tasa de éxito inferior al 50% (7,8).

Numerosos expertos en neurociencia han estudiado acerca del impacto del dolor crónico en trastornos cognitivos como la demencia. La demencia es una patología neurodegenerativa caracterizada por la afectación de las funciones cognitivas o intelectuales superiores (memoria, lenguaje, atención, orientación,...), así como por la alteración en el comportamiento de quienes la sufren (habilidades sociales, de comunicación, coordinación de funciones motoras,...). Como ocurría en los trastornos del estado afectivo, los trastornos cognitivos también pueden influir negativamente en la percepción del dolor. Si bien hablamos de comorbilidades entre dolor crónico y trastornos cognitivo-emocionales, también podríamos hablar directamente acerca del dolor crónico como una única y compleja enfermedad del SNC basada en cambios de la función, anatomía y fisiología

molecular del cerebro que ocurren junto a las alteraciones fisiopatológicas que se producen en las vías del dolor (9).

Generalmente, la demencia suele afectar a personas de edad avanzada, aunque existen formas de herencia familiar que pueden originar la enfermedad a edades más tempranas (10). Los cambios de este tipo de trastornos ocurren en áreas cerebrales que se asocian al dolor e, incluso, en otras que no se relacionan con el dolor, como puede ser el cerebelo. Estos cambios pueden ser una consecuencia directa del dolor o secundaria a cambios comórbidos como la depresión o la ansiedad (9).

El manejo de todo paciente con dolor crónico, independientemente de cuál sea su situación, debe realizarse por un equipo multidisciplinar con el objetivo del control óptimo del dolor. A veces es necesario el uso de fármacos que involucren la activación o bloqueo de distintos receptores, bloqueos de nervios, fisioterapia y técnicas de relajación o biorretroalimentación. En general, una mejoría del 30-50% del dolor a largo plazo se traduce en una mejora de la calidad de vida del paciente (11).

Las técnicas intervencionistas de eficacia más duradera son la estimulación de la médula espinal, las lesiones por radiofrecuencia y el implante de bombas intratecales. Muchos de los bloqueos de nervios son utilizados para el manejo de dolor agudo, como por ejemplo infiltraciones epidurales de corticosteroides, sin embargo, no son apropiados para el tratamiento a largo plazo del dolor crónico (11).

2. OBJETIVOS

Este trabajo presenta una revisión bibliográfica sobre la comorbilidad del dolor crónico con trastornos cognitivos y emocionales. Los objetivos de esta revisión se describen a continuación:

- Revisar de manera actualizada los estudios descriptivos y analíticos que muestren la prevalencia del dolor crónico y de los trastornos cognitivos y emocionales, por separado, así como de la comorbilidad del dolor crónico con estas patologías neuropsiquiátricas a nivel internacional.
- Documentar el impacto del dolor crónico sobre el desarrollo de trastornos cognitivos y emocionales y viceversa. Identificar la respuesta al tratamiento farmacológico de pacientes con estas comorbilidades. Dada la extensión del tema propuesto, en esta revisión nos centraremos únicamente en las dos patologías neuropsiquiátricas que tienen mayor prevalencia, y que tradicionalmente han sido más estudiadas: el Trastorno de Depresión Mayor (trastorno afectivo) y la Enfermedad de Alzheimer (trastorno cognitivo).
- Conocer cuáles son los sustratos neuroanatómicos y los mecanismos moleculares que tienen en común el dolor crónico y la depresión y la enfermedad de Alzheimer.
- Explicar los fármacos más utilizados y sus mecanismos de acción para el tratamiento de los pacientes que sufren la comorbilidad del dolor crónico con trastorno depresivo y de los pacientes que sufren la comorbilidad del dolor crónico y enfermedad de Alzheimer.
- Revisar las posibles dianas terapéuticas que están en estudio preclínico con el fin de identificar nuevos fármacos para el tratamiento de pacientes con Trastorno Depresivo Mayor y Enfermedad de Alzheimer.

3. METODOLOGÍA

Para estudiar los objetivos expuestos en el epígrafe anterior se ha realizado una búsqueda bibliográfica de artículos acerca de la relación entre el dolor y los trastornos cognitivos y emocionales. La búsqueda se ha realizado a través de la herramienta *Pubmed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) introduciendo las siguientes estrategias de búsqueda y palabras clave: “Chronic Pain” (dolor crónico), “Chronic Pain AND cognitive disorders” (comorbilidad de dolor crónico y trastornos cognitivos) y “Chronic Pain AND affective disorders” (comorbilidad de dolor crónico y trastornos afectivos). Las búsquedas se restringieron a los últimos 5 y 10 años, y no se limitó la búsqueda por tipo de artículo, obteniendo revisiones bibliográficas, ensayos clínicos, metaanálisis y otros artículos originales.

La búsqueda de “Chronic Pain” generó un total de 4.703 resultados desde 1978, 4.102 resultados en los últimos 10 años y 2.384 resultados en los últimos 5 años. La búsqueda de artículos sobre la comorbilidad de dolor crónico y trastornos cognitivos “Chronic Pain AND cognitive disorders” generó un menor número de resultados, obteniendo 269 artículos entre 1990-2021, la mayoría de ellos (n=232) publicados en los últimos 10 años. Por último, la búsqueda “Chronic Pain AND affective disorders” arrojó 232 resultados entre 1998-2021, siendo la mayoría de ellos (n=188) publicados 2010-2021. De estas búsquedas se seleccionaron los artículos que más información publicaban acerca del tema y los más actuales dentro de lo posible (entre los últimos cinco años, es decir, entre 2016 y 2021).

Esta estrategia de búsqueda generó numerosas revisiones y estudios que nos permitieron obtener un primer acercamiento sobre el tema. Tras una primera lectura, se decidió realizar una segunda estrategia de búsqueda para concretar nuestro marco de estudio. Para ello, decidimos considerar sólo artículos que hablaran del trastorno depresivo mayor y la enfermedad de Alzheimer mediante las siguientes palabras clave: “Chronic Pain AND depression”, “chronic pain AND dementia” y “chronic pain AND Alzheimer”. Esta segunda búsqueda generó la mayor parte de artículos incluidos en esta revisión para explicar los cambios neuroanatómicos y cambios moleculares de la comorbilidad de dolor crónico y trastornos cognitivos y emocionales. No obstante, observamos que esta segunda búsqueda no aportaba mucha información acerca de los tratamientos farmacológicos del dolor crónico en pacientes con trastornos depresivos y Alzheimer. Por ello, decidimos ampliar nuestra estrategia de búsqueda incluyendo las siguientes palabras clave: “chronic pain AND depression AND treatment”, “chronic pain AND Alzheimer AND treatment”, “chronic pain AND dementia AND treatment”, “chronic pain AND depression AND pharmacology”, “chronic pain AND Alzheimer AND pharmacology”, “chronic Pain AND Depression AND opioids”, “Chronic Pain AND Depression AND buprenorphine” y “chronic pain AND acetylcholinesterase inhibitors”.

Para completar esta búsqueda, se revisaron las páginas webs oficiales como la de la *International Association for the Study of Pain* (<https://www.iasp-pain.org/>), utilizada para revisar la definición de dolor crónico así como las distintas clasificaciones del dolor) o la de la compañía farmacéutica *Grünenthal Health* (<https://www.grunenthalhealth.es/>). Esta última publicaba cursos acerca del dolor crónico que me permitió conocer aún más acerca de esta patología.

4. IMPACTO DEL DOLOR CRÓNICO EN TRASTORNOS EMOCIONALES

4.1 EPIDEMIOLOGÍA. DOLOR CRÓNICO Y DEPRESIÓN

En 2005, la prevalencia de la depresión en la población estadounidense era del 17% y suponía un coste al sistema sanitario de entre 80 y 100 billones de dólares cada año en los Estados Unidos (12). En 2011, un estudio realizado por el Instituto Nacional de Medicina publicó que el dolor crónico afectaba a aproximadamente a 116 millones de adultos en EE.UU. y suponía un coste de entre 560 a 635 billones de dólares cada año (6).

En 2015, un estudio estadounidense observó que la prevalencia de comorbilidad entre dolor crónico y cualquier trastorno del estado de ánimo fue del 17,5% (con un EE de 1,1), siendo la depresión mayor el trastorno emocional más frecuentemente asociado a dolor crónico (12,6% de los pacientes con dolor crónico lo padecían, con un EE de 0,07). La razón de probabilidad (Odds ratio, OR) para cualquier trastorno del estado de ánimo oscilaban entre 2,5 y 3,5; siendo un OR de 2,5 para el trastorno de depresión mayor. En un estudio de ámbito internacional, en el que se recogió una muestra de 18 países, se vio que la prevalencia de comorbilidad de dolor crónico y depresión mayor oscilaba entre el 2,5% y el 15,7% en 16 de 18 de los países estudiados y un OR combinado de 2,3 (IC del 95%: 2,1 a 2,5) (13).

El proyecto STOP-PAIN evaluó la carga del dolor crónico en 728 canadienses que estaban a la espera de tratamiento con fármacos analgésicos, y observó que el 82% presentaban síntomas de depresión (valorados mediante el Inventario de Depresión de Beck). Además, aproximadamente el 56% de ellos presentaban síntomas extremadamente severos y un 34,6% refirieron ideación suicida (14).

Recientemente, se ha descrito que el trastorno de depresión mayor (TDM) se diagnostica en, al menos, el 15% de los pacientes que sufren dolor crónico y en el 50% de los pacientes que van a consulta por dolor crónico. El TDM se diferencia del trastorno adaptativo con estado de ánimo deprimido (también llamado depresión situacional) por la tríada de estado de ánimo persistentemente bajo, síntomas neurovegetativos y alteraciones de la actitud hacia uno mismo que duren al menos 2 semanas. Hay síntomas neurovegetativos (como, por ejemplo, anomalías del sueño) que es difícil saber si se debe al dolor o a la depresión. Sin embargo, es tan alta la tasa de comorbilidad entre dolor crónico y depresión que resulta absurdo atribuir dichos síntomas solo a alguna de las dos patologías (11).

Por lo tanto, el TDM es una patología que pudiera desencadenarse como consecuencia del dolor persistente y, si no se trata adecuadamente, reduce la eficacia de los tratamientos analgésicos. Además, es posible que la depresión influya negativamente en el estado físico del paciente con dolor crónico (11).

Por otra parte, tras un análisis de múltiples estudios, se vio que la prevalencia de dolor crónico se aproxima al 65% en pacientes deprimidos. Además, se comparó a estos pacientes con aquellos que también tenían dolor crónico sin síntomas depresivos y se concluyó que los síntomas de depresión predicen la futura aparición de diferentes tipos de dolencias como el dolor de espalda, el dolor de cuello y hombro, entre otros síntomas musculoesqueléticos (15).

Gran cantidad de estudios sugieren que la prevalencia del dolor crónico en pacientes deprimidos y la prevalencia de depresión en pacientes con dolor crónico es más alta que la prevalencia de ambas condiciones por separado. Los pacientes deprimidos frecuentemente presentan afecciones físicas

como cefaleas, dolor abdominal, dolor articular y dolor de pecho. Otro de los resultados de estos estudios sugirió que los pacientes deprimidos tienen dos veces más riesgo de presentar dolor lumbar con respecto a los controles. Asimismo, pacientes que tienen más de una dolencia (dolor lumbar, cefaleas, dolor abdominal, dolor facial...) tiene entre 3 y 5 veces más riesgo de desarrollar depresión que aquellos que no tienen dolor (15).

Todos estos estudios reflejan al dolor como uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la depresión. En un estudio de cohortes longitudinal de 12 meses de duración se descubrió que el dolor, así como su severidad y su cronicidad influyen negativamente en el origen del trastorno depresivo de manera estadísticamente significativa. De esta manera, se concluyó que el dolor afecta de manera adversa al pronóstico y tratamiento de la depresión y viceversa (5).

Los resultados de un estudio transversal reflejan que pacientes con TDM y dolor crónico tienen entre 2,4-4,6 veces más riesgo de interferencias con las actividades de la vida diaria, actividad familiar y social que aquellos pacientes con TDM sin dolor crónico (5).

En conclusión, tras observar los numerosos resultados de estos estudios, se podría confirmar que hay una fuerte asociación entre dolor crónico y depresión y que, además, no solo afecta al tratamiento analgésico y antidepresivo, sino que también se han visto importantes implicaciones sociales y funcionales que afectan a la calidad de vida de la persona que sufre dicha comorbilidad.

4.2. BASES NEUROANATÓMICAS DE LA COMORBILIDAD ENTRE EL DOLOR CRÓNICO Y LA DEPRESIÓN

4.2.1. Cambios de la neuroplasticidad

Como se ha explicado previamente, ambas condiciones de dolor y depresión coexisten con gran frecuencia y dicha comorbilidad ha sido ampliamente revisada. Mediante estudios más recientes se ha intentado conocer por qué ocurre dicha asociación. Muchas de las investigaciones apoyaban la idea de que ambas patologías comparten diversos mecanismos neurobiológicos y que, además, responden a tratamientos similares. No obstante, a pesar de todas las investigaciones realizadas, los mecanismos patológicos por los cuales se produce dicha comorbilidad siguen sin estar del todo claros (15).

La depresión es una patología clínica cuya base patológica se puede explicar por alteraciones de la neuroanatomía que han sido identificadas gracias a estudios de neuroimagen. Estos estudios revelan cambios estructurales en múltiples regiones del cerebro que intervienen además en la percepción y procesamiento del dolor. Por otro lado, otros estudios de imagen revelan que el dolor crónico también puede afectar a la estructura y función del cerebro. Partiendo de esta base, se postuló que dicha interacción dolor-depresión se pudiera deber a cambios en la neuroplasticidad inducidos por ambas patologías (15).

Posteriormente muchos estudios así lo confirmaron, pues se demostró que algunas regiones cerebrales implicadas en el procesamiento y percepción del dolor somatosensorial también estaban involucradas en el manejo del estado de ánimo. Las regiones que se vieron afectadas en ambas dolencias fueron principalmente el área somatosensorial primaria (S1) y córtex somatosensorial secundario (S2), ambos implicados en la discriminación sensorial del dolor y, por otra parte, el córtex insular (CI), el córtex prefrontal (CPF), el córtex cingular anterior (CCA), el tálamo, el hipocampo y la amígdala, implicados en el componente afectivo del dolor (Figura 3) (5). Igualmente, se ha observado

que los volúmenes del CPF y el hipocampo son significativamente más pequeños en pacientes deprimidos y que esto está relacionado con la gravedad de dicho trastorno (16).

El papel de la plasticidad cerebral en ambas patologías llevó a estudiar fármacos que pudieran producir efectos farmacológicos sobre la misma. Es por esto, que desde 1960 se han utilizado los antidepresivos con el objetivo de tratar el dolor crónico y la depresión concomitante. Aunque más tarde, diversos estudios han demostrado que el efecto analgésico de estos fármacos es independiente del efecto antidepresivo y que se pueden usar para tratar ambas dolencias por separado (15).

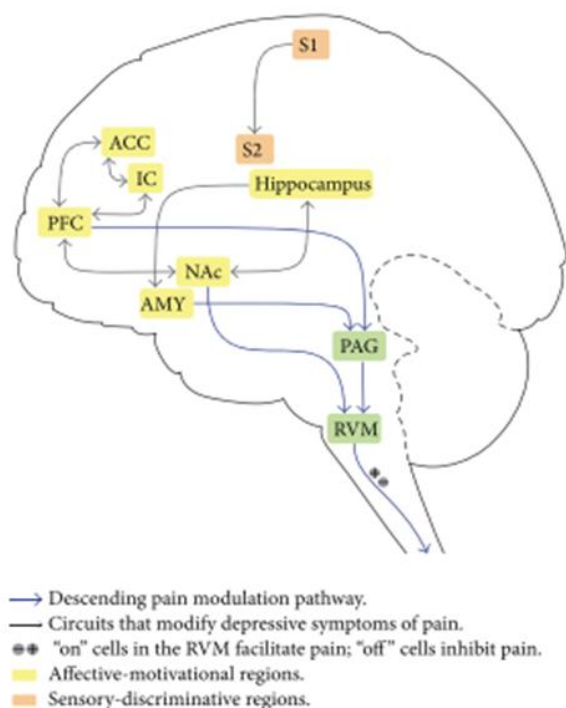


FIGURA 3. Regiones del cerebro y circuitos implicados en la comorbilidad entre dolor y depresión. **ACC:** anterior cingulate cortex; **NAc:** nucleus accumbens; **PAG:** periaqueductal gray; **PFC:** prefrontal cortex; **RVM:** rostral ventromedial medulla; **S1:** primary somatosensory cortex; **S2:** secondary somatosensory cortex. *Fuente: Doan L, Manders T, Wang J, 2015.*

4.2.2. Identificación de circuitos neuronales

La transición del dolor agudo al dolor crónico también ha sido revisada. Estudios de neuroimagen en pacientes con dolor de espalda de aproximadamente dos meses de evolución mostraron activación en el CI, tálamo, CCA, y CPF. Estos mismos estudios en pacientes con dolor de espalda de aproximadamente diez años de evolución mostraron activaciones anormales en el CCA perigenual (cerca de la rodilla del cuerpo calloso), el CPF medial y amígdala como respuesta al dolor. Esto explica que dicha transición suponga un cambio de lo sensorial a lo afectivo-emocional en el circuito neuronal del dolor. Además, la conexión funcional entre el NAc y el CPF es más fuerte en pacientes con dolor de espalda persistente lo que significa que el circuito de recompensa también juega un papel importante en el cambio de lo físico a lo afectivo-emocional (17).

El CPF y CCA están implicados en el lenguaje, la atención, la memoria y la función visoespacial, funciones que presentan algún déficit en la depresión. El NAc se asocia a la anhedonia en estos pacientes, pues es la región de nuestro cerebro que se encarga de clasificar si una sensación es positiva o negativa (como el placer, la recompensa o el castigo). El hipocampo y la amígdala, a su vez, juegan un papel relevante en la formación y recuperación de la memoria emocional negativa asociada al dolor y depresión (17).

Más recientemente, estudios de imagen con RMNf en pacientes con dolor crónico recogen una relación mayor entre el CPF y el CI y, una relación más débil entre el CPF y la red neuronal por defecto (RND; así llamamos al conjunto de regiones cerebrales que se activan y colaboran entre sí para regular la actividad cerebral cuando este se encuentra en reposo y que se desactivan cuando este se encuentra realizando una tarea). La alteración de la conexión entre el CPF medial y el CI puede reflejar cambios del circuito emocional asociado al dolor crónico. Además, en pacientes deprimidos también se han observado cambios similares en la RND (17).

4.2.3. Diferencias entre dolor físico y emocional

Numerosos estudios han apoyado la idea de que la depresión es un estado de sufrimiento secundario a la experiencia personal del paciente que padece dolor crónico. En sujetos sanos se ha observado que tanto el dolor emocional secundario, por ejemplo, a un rechazo social intenso, así como el dolor físico producen un patrón de actividad cerebral muy parecido, pues ambos producen la activación de áreas somatosensoriales y todas aquellas que también están implicadas en el afecto (S2, CI, tálamo y sustancia gris periacueductal). (17)

Sin embargo, varios análisis de patrones multivariantes mostraron diferencias en lo físico y lo emocional a través de representaciones de áreas cerebrales mediante estudios de neuroimagen. Algunas áreas no implicadas en el procesamiento del dolor sensorial como el área parahipocámpal izquierdo, giro fusiforme, el córtex retrosplenial, el córtex cingulado posterior y el globo estriado, se asociaban más a lo afectivo, la conducta, la memoria y la motivación de estos pacientes (17).

En conclusión, se han observado múltiples áreas cerebrales que se ven afectadas de forma común en la depresión y dolor crónico, pero existen numerosas variables que pueden cambiar lo que hasta ahora se ha demostrado. Por ejemplo, el trastorno depresivo mayor tiene un amplio espectro de síntomas y diferentes áreas cerebrales pueden verse afectadas en función de los síntomas que aparezcan. De manera similar, el dolor crónico puede asociarse a unos síntomas de depresión u otros en función de su etiología y grado de discapacidad que provoque en el paciente. Por ello, se requiere más investigación para explorar las conexiones entre el dolor crónico y la depresión a nivel cerebral (17).

4.2.4. La plasticidad del neurocircuito en la comorbilidad de dolor y depresión

Para entender un poco más la fisiopatología del dolor se deben conocer dos sistemas funcionales complejos (17):

- En primer lugar, el sistema modulador descendente nociceptivo se encarga de regular el dolor mediante la liberación de neurotransmisores (serotonina y noradrenalina) a la médula donde activarán a las interneuronas y dicha activación provocará la liberación de opiodes. Este sistema está compuesto por la sustancia gris periacueductal y la médula rostral ventromedial (MRVM), que incluye el núcleo magno del rafe y la formación reticular.
- En segundo lugar, el sistema de recompensa del cerebro formado por el eje CPF-NAc-ATV (Área Tegmental Ventral) trabaja para mantener la experiencia hedónica y la motivación.

Comprender la conexión entre estos sistemas y otras áreas del cerebro nos permitirá una mejor comprensión de la fisiopatología de la depresión en su asociación al dolor crónico. Además, el hipocampo (implicado en el proceso de aprendizaje y memoria) también ha sido bien estudiado en la regulación del fenotipo de depresión. Estudios en animales mostraron alteración en procesos

cognitivos y emocionales, que se asocian a disminución del volumen hipocampal, tras una exposición al dolor neuropático. Otros estudios acerca del modelo del dolor inflamatorio en roedores concluyeron que no solo hay afectación estructural del hipocampo, sino que también hay cambios moleculares, como la disminución de los niveles de serotonina (18).

A diferencia del decrecimiento del volumen hipocampal, se ha observado que en el dolor neuropático también se produce un crecimiento del volumen y de la proliferación neuronal tanto en el núcleo central, así como en el núcleo basolateral de la amígdala. Dado que la relación de la amígdala con el miedo y los trastornos del ánimo ha sido ampliamente documentada, la amígdala será clave para intentar explicar la aparición de los síntomas depresivos en pacientes con dolor crónico (19).

4.3. BASES NEUROBIOLÓGICAS. MECANISMOS MOLECULARES DE LA DEPRESIÓN ASOCIADA AL DOLOR CRÓNICO

4.3.1. Señalización del glutamato

El glutamato es uno de los principales neurotransmisores excitatorios del SNC. Existen dos subtipos de receptores que se han visto implicados en la señalización de glutamato y en el desarrollo de dolor crónico y depresión: el receptor ácido N-metil-D-aspartato (NMDA) y el ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) (16).

La hipótesis actual del glutamato postula que las alteraciones en la señalización de este neurotransmisor explican el fenotipo depresivo. Los receptores AMPA glutamatérgicos (no NMDA) son los principales para la transmisión sináptica excitatoria y están compuestos por cuatro subunidades: GluA1-4. Los niveles reducidos de GluA1 en la amígdala, CPF e hipocampo se han asociado a modelos de estrés en roedores. En el NAc, mientras tanto, niveles reducidos de GluA2 se relacionan con estados depresivos. Tras varios estudios con roedores se concluyó lo siguiente (17):

1. Roedores con niveles bajo de GluA1 tienen más predisposición a la depresión.
2. En segundo lugar, los antidepresivos pueden incrementar los niveles de GluA1 y GluA2 en el CPF y NAc.
3. Por último, se descubrió una propiedad potenciadora de los antidepresivos que activaban los receptores AMPA para aumentar la señal glutamatérgica.

Tras estas evidencias, la señalización del glutamato ha sido estudiada en modelos animales con dolor crónico. Las neuronas de la SGP tienen proyecciones glutamatérgicas hasta las células GABAérgicas con receptores AMPA, cuya activación produce una señal inhibitoria hacia las células del asta dorsal, interviniendo de esta forma en la analgesia. En otras zonas, como en la médula rostral ventromedial, las neuronas glutamatérgicas regulan la analgesia sólo en pacientes con estado de inflamación mientras que producen hiperalgesia en pacientes con dolor neuropático. De hecho, en condiciones de dolor crónico, la señalización de receptores AMPA puede producir funciones pronociceptivas, así como antinociceptivas, dependiendo de las regiones del SNC. Por ejemplo, en el CCA y la amígdala, la señalización de receptores AMPA aumenta la plasticidad sináptica y provoca hiperalgesia (5).

Existe un segundo centro modulador del dolor dependiente de la señalización del glutamato que es el NAc. Se ha demostrado que el dolor crónico puede disminuir los niveles de transportador de glutamato (VGLUT) en el NAc, impidiendo así la señalización de glutamato en esta región (17).

Por otra parte, el dolor crónico inflamatorio incrementa los niveles de receptores AMPA GluA1 y disminuye los niveles del receptor GluA2. De hecho, en estados de dolor neuropático crónico se

observó un incremento selectivo de los niveles de GluA1 en la sinapsis neuronal del NAc, induciendo a la formación de receptores sin GluA2 o receptores AMPA permeables al calcio (CAPR). La transmisión de glutamato a través de los CAPR alivia los síntomas de depresión en estado de dolor crónico sin alterar la sensibilidad del dolor, por lo que esto también puede explicar los síntomas de ánimo bajo inducidos por dolor en estos pacientes (17).

En resumen, podríamos decir que las alteraciones de la señalización glutamatérgica debido a la reducción de receptores GluA1 o GluA2 en diferentes regiones cerebrales o, incluso, la reducción de los receptores CAPR pueden explicar la elevada prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con dolor crónico. De hecho, como se verá más adelante, la señalización glutamatérgica supone una de las dianas más estudiadas con el objetivo de poder tratar esta comorbilidad.

4.3.2. Neuropéptidos moduladores

Dentro de los mecanismos moleculares que explican la comorbilidad entre dolor crónico y depresión también se han visto involucrados los neurotransmisores monoaminérgicos, especialmente la serotonina (5-HT), dopamina (DA) y noradrenalina (NA). La hipótesis monoaminérgica explica la depresión como resultado de un déficit en los niveles de neurotransmisores monoaminérgicos en el SNC. No obstante, tras muchos estudios, dicho déficit no solo se asocia con la depresión, sino que también se asocia al desarrollo de dolor. Por ejemplo, como se explicará a continuación, las estimulaciones eléctricas en la SGP y la Médula Rostral ventrolateral puede elevar los niveles de NA en el LCR y así lograr un efecto analgésico, que a su vez puede ser bloqueado por antagonistas adrenérgicos espinales (16).

En primer lugar, las neuronas serotoninérgicas se localizan en los núcleos del rafe. La 5-HT es un neurotransmisor modulador de las sinapsis, así como de la liberación y la función de DA y NA. Su actividad en el CPF, CCA, ATV y NAc influye en el afecto y el estado de ánimo. Además, tiene un papel fundamental en el sistema modulador descendente del dolor. Su intervención en la patogenia de la depresión está bien descrita, pues como se ha documentado en varias ocasiones, la señalización de la 5-HT puede ejercer efectos antinociceptivos y antidepresivos modulando la conectividad sináptica y la señalización de DA y NA en varias regiones cerebrales (16).

Uno de los mediadores moleculares clave en la inducción del desarrollo de los síntomas depresivos es la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), enzima limitante en el metabolismo del triptófano (precursor de la 5-HT), que convierte el triptófano en quinurenina, un precursor de la neurotoxina 3-hidroxiquinurenina, o en ácido quinurénico, un metabolito neuroprotector. La activación de la IDO lleva a la producción de 3-hidroxiquinurenina y ácido quinolínico, los cuales producen síntomas de la depresión. Así, estudios más recientes han observado que al inhibir esta enzima en el hipocampo aumentan los niveles de triptófano, por tanto, de 5-HT, consiguiendo atenuar los síntomas de depresión inducidos por dolor (Figura 4) (20).

En segundo lugar, las neuronas dopaminérgicas se encuentran en el Área Tegmental Ventral (ATV). Una disfunción en la señalización de DA puede causar depresión y, a su vez, se ha asociado a un aumento en la sensibilidad de dolor crónico en situaciones como el dolor de cabeza, la fibromialgia y la osteoartritis. Curiosamente la Enfermedad del Parkinson (EP), que presenta una disminución de dopamina, se relaciona con el aumento de incidencia tanto de depresión como de dolor crónico. Además, se cree que la señalización de DA en el CPF y en el NAc es importante en el mantenimiento del impulso hedónico, así como la memoria de trabajo, concentración y locomoción. Por esto, se concluyó que la reducción en los niveles de este neurotransmisor puede ser la causa de síntomas

como la anhedonia, la reducción de la concentración, alteraciones del sueño, retraso psicomotor y demás síntomas que se presentan en la depresión asociada a dolor crónico (16).

Al explorar cambios de la neuroplasticidad en regiones comunes de dolor crónico y depresión, se debe prestar atención al sistema dopaminérgico del mesencéfalo porque tiene un papel indispensable en el control de las funciones del prosencéfalo. De hecho, se ha visto que el dolor crónico produce en muchos casos un daño significativo en la actividad dopaminérgica del área límbica del mesencéfalo, pues tras estudios de neuroimagen se ha observado una reducción de su actividad. En un estudio con un modelo de ratas que sufrían dolor crónico, se encontraron niveles reducidos de DA y, en especial, reducción de la expresión del receptor dopaminérgico D2R (16).

Por último, las neuronas noradrenérgicas se encuentran en el locus coeruleus (LC) y la reducción de la señalización de este neurotransmisor se asocia a la depresión. El LC libera NA a múltiples regiones del cerebro, incluyendo el córtex cerebral, sistema límbico y médula espinal. De esta forma, el sistema noradrenérgico interviene en las funciones cognitivas y afectivas actuando en la regulación de la atención y respuestas de lucha o huida. La activación del sistema modulador descendente del dolor, por otra parte, puede liberar NA al asta dorsal medular donde se une a los receptores espinales $\alpha 2$ para producir efectos antinociceptivos. Así es como se explica que el sistema noradrenérgico tenga influencia en la patogenia de dolor crónico y depresión (16).

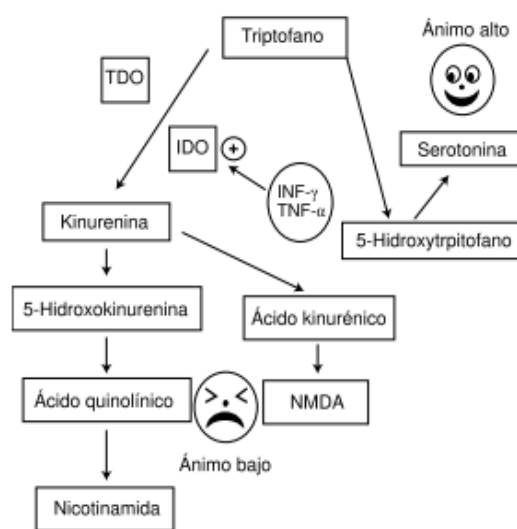


FIGURA 4. El metabolismo del triptófano puede incrementar la actividad de la enzima triptófano hidroxilasa, aumentando las concentraciones del 5-hidroxitriptófano y promoviendo un estado eutímico del sistema, o incrementar la actividad de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y las concentraciones de ácido quinolínico promoviendo un estado depresivo. Fuente: Ramírez LA et al, 2018.

4.3.3. Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), es la neurotrofina que tiene mayor expresión en el cerebro, de manera particular en el CPF y el hipocampo. Las neurotrofinas, denominadas también factores neurotróficos, intervienen en la neurogénesis, el mantenimiento de la función neuronal y la integridad estructural de las neuronas (21).

Como precursor proteico, el pro-BDNF puede ser procesada por proteasas intra o extracelulares hasta convertirse en BDNF madura. El BDNF pertenece a la familia de factores neurotróficos envueltos no solo en la señalización del CPF y giro dentado del hipocampo, sino que también en la regulación de la neuroplasticidad del SNC. Por ende, los niveles decrecientes de BDNF en sangre y la reducción de su función en el CPF, hipocampo entre otras estructuras se han relacionado con la depresión. También tiene un papel crucial en el desarrollo y aparición de dolor, pues tras un estudio se descubrió

que el BDNF liberado en la médula espinal activa la expresión de la proteína kinasa C en neuronas espinales al unirse a su receptor TrkB. Esta proteína regula la hipersensibilidad del dolor y la progresión del dolor neuropático (16). El BDNF se une a dos receptores: el TrkB y el receptor del factor de crecimiento nervioso de baja afinidad. El TrkB es un receptor tirosín-kinasa y la unión BDNF-TrkB promueve la potenciación sináptica a largo plazo, así como la neurogénesis (17).

Como se ha mencionado previamente, se han observado niveles reducidos de este factor en la depresión y, además, un incremento de sus niveles en los pacientes tratados exitosamente con fármacos antidepresivos. Asimismo, los niveles disminuidos de BDNF en el hipocampo se han asociado a estados de dolor crónico inflamatorio y se han señalado como responsables de los comportamientos depresivos o de bajo ánimo observados en este tipo de pacientes (17). Además, se ha identificado el polimorfismo BDNF val66met en pacientes con dolor crónico abdominal y pélvico (22).

En conclusión, el BDNF puede alterar la sensibilidad del dolor y, lo que más parece interesar, influye en el origen de la depresión inducida por dolor al modular la plasticidad sináptica de los circuitos periféricos y centrales del dolor (17).

4.3.4. Neuromoduladores lipídicos

Dentro de los mecanismos moleculares que intervienen en la comorbilidad dolor y depresión también se podría encontrar el sistema endocannabinoide, que está comprendido por los receptores CB1 y CB2 acoplados a la proteína G en la membrana presináptica. El receptor CB1 se acopla a las proteínas $G_{i/o}$ cuya función se basa en la inhibición de la actividad adenilato ciclasa y, consecuentemente, la inhibición de los canales calcio voltaje-dependientes y la activación de los canales de potasio, mientras que el receptor CB2 se acopla únicamente a la proteína G_i (17).

El receptor CB1 se localiza en los terminales presinápticos, más abundantes en el SNC, y regula la entrada de calcio y, consecuentemente, la liberación de los neurotransmisores que influyen en la plasticidad sináptica. Su activación ayuda a mantener la plasticidad sináptica en el CPF, amígdala, hipocampo y NAc (áreas que ya hemos asociado varias veces a la comorbilidad dolor crónico y depresión previamente). El receptor CB2, por otra parte, se expresa mayoritariamente en células inmunológicas y tejidos periféricos, sobre todo en el bazo. Aunque se presente en células inmunológicas también se han observado en neuronas cerebrales participando en la modulación de la neurotransmisión (17).

Tanto el receptor CB1 como el CB2 son expresados en regiones del sistema motor, límbico y en áreas involucradas en la transmisión y modulación del dolor como el SGP, la MRVM, el asta dorsal de la médula espinal y los nervios periféricos. Estos receptores actúan mediante la inhibición de la liberación de neurotransmisores. En la MRVM, la señalización del receptor CB1 puede alterar el “on” y “off” de la inhibición descendente del dolor. La señalización endocannabinoide también puede inhibir la liberación de neuropéptidos desde las fibras primarias aferentes que responden rápidamente a estímulos nocivos (17).

Varios estudios clínicos han demostrado alteraciones de la señalización endocannabinoide en pacientes con dolor crónico y trastornos psiquiátricos. De hecho, se descubrieron polimorfismos genéticos en los receptores CB1 y CB2 y se asociaron a TDM y trastorno bipolar. Además, se vio que en aquellos pacientes con polimorfismos de un solo nucleótido en el receptor CB1 presentaban también resistencia al tratamiento. Además, se observó un aumento de los niveles plasmáticos de

componentes del sistema endocannabinoide, como el 2-Araquidonilglicerol (2-AG) y mRNA de CB1 y CB2, en pacientes con osteoartritis. Tras estos estudios, se concluyó que había una correlación positiva entre los niveles de 2-AG y el dolor y la depresión (23).

Un estudio más reciente mostró que un agonista selectivo de CB2, el GW-405'833, alivia síntomas depresivos en ratas con dolor neuropático y tiene efectos antidepresivos en ratas que no experimentan dolor. Este descubrimiento no solo indica que el dolor puede inducir depresión, sino que proporciona la evidencia de que la comorbilidad dolor crónico y depresión quizás tengan un mecanismo fisiológico y molecular común (17).

4.3.5. Mecanismos transcripcionales, traslacionales y epigenéticos

Los mecanismos de transcripción han sido estudiados en modelos animales con depresión y se han descubierto bases genéticas de la depresión en pacientes que sufren TDM. El factor de transcripción más importante que regula el comportamiento depresivo en este tipo de pacientes es el CREB. Su influencia en los síntomas de la depresión depende de las regiones cerebrales donde se produzca su señalización. La actividad transcripcional aumentada inducida por CREB en el hipocampo produce efectos antidepresivos, mientras que en el NAc produce mayor susceptibilidad al estrés y comportamientos anhedónicos (24).

Las principales dianas del CREB son los canales de potasio, receptores de glutamato, dinorfina, entre otros neuropéptidos. Al actuar sobre estos péptidos, el CREB puede incrementar la excitabilidad del córtex, hipocampo, NAc y promover la plasticidad glutamatérgica que servirá para regular el comportamiento y el estado de ánimo. Tras numerosos estudios, se ha demostrado que la señalización del CREB en el hipocampo, el córtex y el NAc puede alterar la sensibilidad del dolor. Además, se ha observado que la señalización de este en el CCA produce una respuesta afectiva negativa al dolor. De esta forma, se vio la importancia del CREB como modulador de los síntomas depresivos en el dolor (25,26).

Además, se ha investigado el papel de reguladores traslacionales, especialmente el mTOR, en modelos de animales con dolor y con depresión. La señalización de mTOR en el CPF influye en el crecimiento dendrítico y regula positivamente en la plasticidad sináptica, que subyace el efecto antidepresivo de la ketamina (27). Estudios más recientes han descubierto que la señalización de mTOR en el hipocampo regula la plasticidad sináptica del dolor. Así, la regulación traslacional es otro nivel de control de la comorbilidad entre dolor y depresión (28).

La epigenética juega un papel significativo en la patogenia y regulación de la depresión y del dolor. Por ejemplo, se ha visto que la inhibición local de las histona deacetilasas (HDACs) o DNA metiltransferasas (DNMTs) y activación local de histona metiltransferasas (HMTs) en el NAc tienen efectos antidepresivos (29). De manera similar, la alteración de HDACs y DNMTs en el córtex e hipocampo influye negativamente en los comportamientos de la depresión (30).

También se ha visto que la epigenética puede alterar la sensibilidad del dolor tanto a nivel espinal como a nivel periférico. Se ha demostrado que la alteración de la metilación de DNA en los genes que codifican el factor liberador de corticotropina en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal produce estrés inducido por hipersensibilidad al dolor. Todo esto, aunque aún sigue en auge y en estudio, plantea que los mecanismos epigenéticos juegan un papel muy importante en la relación entre dolor y depresión (17).

A continuación, la tabla 2, se resumen de manera concisa todos los mecanismos moleculares explicados en el apartado 1.4.

Molecular marker	Depression	Pain
Glutamate	(i) Reduced GluA1-containing AMPA receptors in amygdala, PFC, and hippocampus (ii) Reduced GluA2-containing AMPA receptors in NAc (iii) Ketamine's antidepressant actions likely include increases in AMPA receptor signaling	(i) AMPA receptor upregulation in RVM mediates analgesia; AMPA receptor downregulation in RVM causes hyperalgesia (ii) Reduced VGLUT1 and 3 levels in NAc (iii) Reduced GluA2-containing AMPA receptors in NAc (iv) Ketamine's analgesic actions likely due to NMDA antagonism
Norepinephrine	Decreased signaling in LC	Activation of RVM and PAG causes norepinephrine release and antinociception
Dopamine	Decreased signaling in VTA and NAc	Decreased signaling in the NAc
Serotonin	Altered signaling in PFC, ACC, VTA, and NAc	Can both inhibit and facilitate pain by projection to off and on cells in the RVM
BDNF	Decreased serum levels	(i) Elevated serum levels in fibromyalgia (ii) Decreased serum levels in migraine
Endocannabinoids	CB1 knockout mice display depressive phenotype	(i) CB1 signaling in the RVM favors descending inhibition (ii) CB1 signaling in the spinal dorsal horn decreases NMDA receptor activation
CREB	(i) Increased activity in hippocampus has antidepressant effects (ii) Signaling in NAc induces anhedonic behaviors	Signaling in the hippocampus, cortex, and NAc can alter pain sensitivity
mTOR	Signaling in PFC underlies antidepressant effect of ketamine	Signaling in the hippocampus regulated pain-related synaptic plasticity
Epigenetic	(i) Inhibition of HDACs and DNMTs in NAc has antidepressant effects (ii) Activation of HMTs in NAc has antidepressant effects (iii) Alterations of HDACs and DNMTs in cortex and hippocampus implicated in depressive behaviors	Changes in HDACs and DNMTs in hypothalamus, cortex, and brain stem can regulate sensory and affective pain behaviors

AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; CB: cannabinoid receptor; CREB: cAMP response element-binding protein; DNMT: DNA methyltransferase; HDAC: histone deacetylase; HMT: histone methyltransferase; LC: locus ceruleus; mTOR: mammalian target of rapamycin; NAc, nucleus accumbens; NMDA: N-methyl-D-aspartate; PAG, periaqueductal gray; PFC: prefrontal cortex; RVM: rostral ventromedial medulla; VGLUT: vesicular glutamate transporter; VTA: ventral tegmental area.

TABLA 2. Resumen de los mecanismos moleculares de la comorbilidad entre dolor crónico y depresión. *Fuente: Doan L, Manders T, Wang J, 2015.*

5. IMPACTO DEL DOLOR CRÓNICO EN TRASTORNOS COGNITIVOS

Uno de los objetivos de este trabajo es discutir las evidencias que se han ido descubriendo hasta el momento acerca de la relación entre dolor crónico y deterioro cognitivo, concretamente, con la EA debido a que esta es la demencia más ampliamente revisada. Especialmente, este trabajo se centra en dos procesos: la disfunción del sistema noradrenérgico del *locus coeruleus* y la neuroinflamación consecuente de la activación proinflamatoria de la microglía en áreas del cerebro que regulan el componente afectivo del dolor y la cognición, pues se ha visto que en estos procesos existe un solapamiento de la patogénesis del dolor crónico con la enfermedad de Alzheimer, donde la primera podría acelerar la patogénesis de la segunda (17).

5.1. EPIDEMIOLOGÍA. DOLOR CRÓNICO Y DEMENCIA

En 1901, Auguste Deter, una mujer de 51 años que residía en un asilo de Frankfurt presentaba problemas de memoria a corto plazo y comportamiento inusuales. Alois Alzheimer, intrigado en su caso, realizó un estudio anatomopatológico postmórtem de una muestra cerebral de la paciente en la cual observó placas de amiloide y ovillos neurofibrilares. Esta fue la primera descripción que se

hizo de la Enfermedad de Alzheimer, siendo actualmente la forma de demencia más frecuente. Desafortunadamente, no se sabe si Auguste tuvo dolor y, de ser así, si obtuvo tratamiento o no (31).

La prevalencia de dolor crónico en personas de edad avanzada se acerca al 38,5%, siendo mucho mayor que en la población de edad adulta (19%) y la población de edad escolar (6%). A diferencia del dolor agudo, los trastornos cognitivos y emocionales parecen complicarse y hacerse más prominentes cuando el dolor se cronifica. La cronificación del dolor altera la percepción de este a nivel del SNC y esto influye en el procesamiento cognitivo y emocional. Es por esto, que probablemente exista una interacción bidireccional entre el dolor crónico y trastornos con déficit cognitivo (32).

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo y la forma más común de demencia. La prevalencia de dolor crónico en pacientes con EA se acerca a un 45,8%, según recientes metaanálisis. De hecho, el dolor quizá se infraestime en pacientes con EA debido a la dificultad del lenguaje que estos sufren y la ausencia de comunicación para requerir atención por sus dolencias como consecuencia de la afectación de su función cognitiva (32).

Los trastornos cognitivos que se han visto asociados a dolor crónico no son específicos de una modalidad particular de dolor, sino que se pueden observar en la fibromialgia, neuralgia postherpética, dolor crónico de espalda, etc. Algunos análisis epidemiológicos basados en la comunidad y en clínicas de unidad del dolor estiman que al menos el 50% de personas que sufren dolor crónico tienen también problemas cognitivos, pues a una proporción similar de pacientes se les realizó tests cognitivos y estos se veían alterados. Además, algunos observadores clínicos implicados en estos estudios confirmaron que, en muchos pacientes, la intensidad del dolor está relacionada con el grado de déficit cognitivo (32).

En el *Einstein Aging Study*, uno de los estudios de cohortes prospectivos más largos con 1114 participantes ancianos, se siguieron durante 4 años y se vio que, al menos, 114 (10%) de los sujetos desarrollaron demencia. En este estudio, se observó que cuanto mayor era la interferencia del dolor con las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) mayor era la probabilidad de desarrollar demencia. Sin embargo, en este estudio no se vio relación entre la intensidad del dolor y el desarrollo de demencia. Esto último puede deberse a que los pacientes con demencia tienen reducida su capacidad para comunicar las quejas y requerir atención por el dolor, lo que complica la evaluación de esta variable (32).

Aunque se ha documentado en varias ocasiones que el dolor crónico puede afectar significativamente a las funciones intelectuales, la relación inversa no está del todo clara. Las enfermedades neurodegenerativas que dañan a la cognición pueden influenciar negativamente en la percepción del dolor. Dado el envejecimiento progresivo de la población en la actualidad y la alta prevalencia de demencia en la población anciana, el tema de dolor crónico en personas con deterioro cognitivo, así como su detección, cuantificación y tratamiento está tomando cada vez más importancia (10).

Un estudio reciente investigó las prevalencias de dolor en las distintas demencias (EA, DV, demencia frontotemporal y demencia por Cuerpos de Lewy) y se pudo estimar que la prevalencia de dolor en la EA es de 45,8% (95% CI 33,4-58,5%), en pacientes con DV un 56,2% de los mismos padecían dolor crónico (95% CI 47,7-64,4%) y un 53,9% en el caso de los pacientes con demencia mixta (95% CI 37,4-70,1%). De acuerdo con tres estudios, la prevalencia de dolor en la demencia por Cuerpos de Lewy

(DCL) tiene un rango entre 50-70%. En una revisión y metaanálisis reciente de pacientes con parkinsonismo atípico que sufrían dolor crónico se vio que los pacientes con DCL tenían una prevalencia de dolor crónico generalizado del 38% (10).

Con todos estos resultados, se puede afirmar que hay un impacto considerable del dolor crónico en las distintas formas de demencia y otros trastornos cognitivos. Sin embargo, falta conocer por qué se produce la asociación entre este tipo de patologías. ¿Habrá, al igual que con los trastornos afectivos, algún mecanismo biológico y molecular común que explique esta comorbilidad?

5.2. BASES NEUROANATÓMICAS DE LA COMORBILIDAD ENTRE EL DOLOR CRÓNICO Y LA DEMENCIA

Siguiendo los resultados de estudios previos, se realizaron otros trabajos basados en neuroimagen con el objetivo de evidenciar cambios anatómicos que expliquen dicha comorbilidad. Así fue como se descubrió que los pacientes con deterioro cognitivo y dolor crónico sufrían cambios en la materia gris de su cerebro. Muchas de estas áreas afectadas estaban involucradas en la percepción sensorial, el componente afectivo del dolor y la cognición, lo que apoyaba aún más la relación entre dolor crónico y deterioro cognitivo. Los resultados de estudios basados en neuroimagen señalaban, especialmente, una pérdida de materia gris en la amígdala, córtex entorrinal, giro parahipocampal, CCA, tálamo y la ínsula. Además, se vio materia gris reducida en otras áreas que se involucraban más concretamente en funciones intelectuales superiores como el córtex prefrontal dorsolateral (CPFdl), córtex prefrontal medial (CPFm) y el hipocampo. Por ejemplo, se encontró una reducción de materia gris en el lóbulo frontal en pacientes con neuralgia postherpética a diferencia de los controles sanos. Curiosamente, algunas de estas áreas están relacionadas con sitios de degeneración en la EA (32).

Hasta el momento, se han realizado numerosos experimentos con animales para investigar acerca de mecanismos celulares y moleculares que expliquen la comorbilidad entre dolor crónico y déficit cognitivo. En un estudio se observó que el dolor crónico inflamatorio aceleraba el deterioro cognitivo en ratones APP/PS1 (un modelo de ratones con EA) de 5 meses de edad. Sin embargo, esto no se veía en animales sanos. Debido a que los ratones APP/PS1 raramente desarrollan déficit cognitivo antes de los 9-12 meses de edad, este estudio sugiere que el dolor crónico sí puede acelerar la patogenia de la EA y el deterioro cognitivo subyacente (32).

Dentro de los cambios producidos en el envejecimiento, los que nos interesa ahora mencionar en este trabajo son los cambios neuropatológicos que ocurren en la demencia, pues son responsables también de alteraciones en la percepción del dolor. A pesar de que estas alteraciones pueden ser comunes en diferentes formas de demencia, la mayoría de los estudios clínicos y experimentales se basaron en evaluar el dolor en la EA. Por eso, aunque mencionaremos algunas demencias que con frecuencia se asocian al dolor crónico, principalmente trataremos la EA debido a que esta es la que en más ocasiones ha sido revisada (10).

En los cambios neuropatológicos producidos en la EA se afecta selectivamente las áreas de la vía medial del dolor, especialmente en el núcleo medial del tálamo, hipotálamo, cíngulo e ínsula, mientras que las áreas que forman parte de la vía lateral del dolor están relativamente bien conservadas. De esta forma, según la teoría más aceptada, la degeneración típica de la EA afecta al componente afectivo-motivacional del dolor (vía medial) mientras que el componente sensitivo-discriminativo (vía lateral) no se afecta tanto. Además, el daño cognitivo típico de la EA, que se caracteriza principalmente con déficit de memoria y de razonamiento, afecta a la experiencia individual y subjetiva del dolor, así como la habilidad para poder describirla. Algunos autores sugieren que los pacientes con EA tienen mayor tolerancia al dolor intenso con respecto a los controles. Otros

sugieren que la percepción del dolor agudo en pacientes con EA se preserva mientras que la experiencia del dolor crónico puede verse alterada (10).

En contradicción a lo anterior, otros estudios tuvieron resultados muy diferentes. Por ejemplo, en un estudio de neuroimagen funcional en pacientes con EA, tras un estímulo nociceptivo no se vio reducción de la actividad de las áreas específicas en la vía medial del dolor con respecto a los controles. Esto indica que los aspectos emocionales de la experiencia no se afectaban en estos pacientes. Los resultados de estos estudios se siguen contrastando aún con los resultados de otros trabajos previamente comentados. Esto nos podría decir que el dolor sensitivo-discriminativo se preserva incluso en estadios más avanzados de la enfermedad, mientras que la tolerancia al dolor mejora cuanto más se agrava la enfermedad (10).

Otro punto clave en la neuropatología de la EA es la afectación del lóbulo prefrontal, lo que puede alterar la respuesta a analgésicos. Un estudio experimental mostró que el efecto placebo es reducido en estos pacientes. Este efecto es especialmente notable cuando se dañan las conexiones entre el lóbulo prefrontal y demás áreas del cerebro. Por lo tanto, es probable que los pacientes con EA requieran una dosis más alta de analgésicos que las dosis que se utilizan normalmente en personas cognitivamente sanas para alcanzar dicho efecto analgésico. Además, no se sabe aún si los cambios producidos en la barrera hematoencefálica durante la demencia influyen negativamente en la actuación de algunos de los fármacos como, por ejemplo, los opiodes (10).

Con respecto a otras demencias, la percepción del dolor en la demencia vascular quizá se incremente debido a las lesiones en la materia blanca de la vía ascendente hacia el tálamo (el tracto espinotalámico). En algunos estudios, que introdujeron a pacientes con demencia vascular en su muestra, se observó que la percepción de dolor era significativamente mayor en estos que en los pacientes sin demencia vascular (10).

En la demencia frontotemporal (DFT), hay solapamiento con la EA y también hay áreas cerebrales afectadas que están relacionadas con el dolor. Sin embargo, al contrario que en la EA, en la DFT se ha reportado una mayor degeneración del córtex cingulado y la ínsula, mientras que la atrofia de la amígdala y el hipocampo no es tan llamativa. Se podría argumentar que los aspectos afectivo-motivacionales, así como las respuestas autonómicas y la memoria, podrían estar afectados en la DFT. De acuerdo con un estudio, la percepción del dolor y la habilidad para huir del estímulo nociceptivo puede estar significativamente disminuido con respecto a la EA y la demencia vascular. A pesar de todo esto, no hay estudios que hayan calculado la prevalencia de dolor crónico en pacientes con DFT (10).

Por último, la percepción del dolor en la demencia de cuerpos de Lewy (DCL) puede alterarse debido a la atrofia cortical y daño causado por la acumulación de cuerpos de Lewy. Los estudios que han reportado la prevalencia de dolor en pacientes con DCL son escasos, sin embargo, la neuropatología de la DCL se relaciona significativamente con la Enfermedad de Parkinson (EP) en la cual se estima que la prevalencia del dolor crónico es de aproximadamente 59,7% de pacientes (10).

5.3. DOLOR CRÓNICO Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Un estudio de neuroimagen con pacientes con EA reveló que la percepción del dolor no es menor en estos pacientes. De hecho, se afirmó que los componentes sensitivo-discriminativos del dolor se preservaban incluso en estadios avanzados de la enfermedad. Esto junto a la disminuida capacidad de poder informar acerca de sus dolencias es uno de los mayores problemas en el manejo de dolor

crónico de estos pacientes (9). Estudios recientes indican que los pacientes con EA sienten una menor intensidad de dolor ante un estímulo nociceptivo. Esto sugiere que el umbral del dolor en estos pacientes aumenta y la reacción autonómica al dolor disminuye. Además, se describió que la tolerancia al dolor puede estar aumentada o disminuida en función de la fase de la enfermedad en la que se encuentren. Curiosamente, en estos mismos estudios también se ha visto que en fases avanzadas aumentan las respuestas faciales al dolor (33).

La comorbilidad dolor crónico-EA se basa en un ciclo de retroalimentación debido a que el dolor afecta a la función cognitiva y el déficit cognitivo afecta al dolor, especialmente a la hora de evaluarlo y manejarlo. Muchos científicos han comparado el dolor en pacientes que sufren demencia de Alzheimer con pacientes inconscientes por diversas causas (pacientes neurológicos, ictus, estados vegetativos,...) y en todos se origina el problema de evaluar el dolor debido principalmente a la dificultad que entraña obtener información de estos pacientes. No obstante, los estudios de neuroimagen mencionados anteriormente evidencian que la percepción del dolor no disminuye en trastornos cognitivos a pesar de los cambios morfológicos y funcionales de ciertas regiones corticales. Incluso, se ha visto que hay mayor amplitud y duración de la actividad de regiones involucradas en el dolor, en la afectividad y la cognición. Regiones cerebrales como los núcleos talámicos o la corteza somatosensorial no parecen verse afectadas en estos enfermos, pero la pérdida de estructuras del sistema límbico como el hipocampo y el CPF dorsolateral quizá pueda explicar el deterioro afectivo y cognitivo (33).

De esta manera, la evaluación del dolor en diferentes estadios de la EA nos podría brindar diferentes oportunidades para diferenciar la activación de sistemas sensoriales asociados al dolor (la intensidad) y el procesamiento emocional (el componente desagradable) del dolor. La percepción del dolor, además, refleja que la modulación del dolor se encuentra inhibida en regiones como en la SGP. Esto explica que en los estudios de neuroimagen se mantengan activadas ciertas regiones cerebrales por las cuales responden al dolor (33). Pues estos pacientes no son capaces de recordar, interpretar, informar acerca de sus dolencias, pero sí de expresar sus quejas mediante comportamientos anormales, agitación, agresión o cambios del estado afectivo (9).

5.3.1. Disfunción del sistema LC-NA

El LC está implicado en una gran variedad de funciones neurofisiológicas entre las cuales se incluye la atención, la memoria, la emoción, el estrés y la modulación del dolor. El LC se localiza en el núcleo dorsal del puente y libera NA mediante proyecciones descendentes hacia la médula espinal, formando el sistema modulador descendente. Además, el LC proyecta a otras regiones del cerebro, especialmente al córtex frontal y el sistema límbico, siendo la NA el neurotransmisor predominante en estas proyecciones (32).

En los pacientes con dolor crónico y EA se ha visto que la fisiopatología común se describe por la disfunción del sistema noradrenérgico del *locus coeruleus* (sistema LC-NA), activación de la microglía en áreas cerebrales como el córtex frontal y la neuroinflamación central en estas regiones. Como se ha visto hasta ahora, el dolor crónico y la EA no solo muestran anomalías en la estructura y función del LC, sino que también se observan cambios dinámicos en la transmisión de NA en áreas donde llegan las proyecciones de LC. Así, los cambios patológicos producidos en el sistema LC-NA quizá sean los desencadenantes que permitan activar la vía común de proinflamación de la microglía y disfunción neuronal posterior (32).

El dolor crónico como inductor de la disfunción del sistema LC-NA

Numerosos ensayos han asociado la disfunción de este sistema al dolor crónico en la mayoría de los animales. La expresión de la tirosina hidroxilasa, dopamina β -hidroxilasa, el transportador de NA y el α_2 adrenoreceptor aumenta de manera significativa en modelos de rata con dolor neuropático crónico. Estos resultados se hacen evidentes solamente cuando el dolor se cronifica (al menos, más allá de 28 días de dolor) y como consecuencia aumenta la liberación de NA. Aunque la mayoría de los estudios en animales han descrito que el LC se activa en el dolor crónico, hay otro estudio que mostró justamente lo contrario. Fue en un modelo de ratas con neuropatía diabética, donde vio que la actividad de disparo del LC, la expresión de los niveles de tirosina hidroxilasa, pCREB y el transportador de NA se reducen cuando aparecen comportamientos relacionados con la ansiedad y depresión, asociados al dolor crónico (32).

Los cambios en la función del LC y plasticidad afectan a la transmisión de la NA en numerosas regiones del cerebro. Por ejemplo, se ha visto un incremento exponencial de la neurotransmisión entre el LC y el CPF en animales con dolor crónico produciéndose así una excitabilidad del CPF, mediado en parte por α_2 adrenoreceptores y canales HCN (canales catiónicos activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos) (32).

En conclusión, estos datos sugieren que la duración del dolor es un factor importante para los cambios de la neuroplasticidad del LC. Por lo tanto, la disfunción del sistema LC-NA depende principalmente de la duración y de la modalidad del dolor. A su vez, el aumento de neurotransmisión NA en regiones involucradas en la cognición, como el CPF, provoca como consecuencia un aumento de la excitabilidad al mismo tiempo que se produce el déficit cognitivo y emocional (32).

Alteración del sistema LC-NA en EA

El LC es una de las regiones del SNC que más temprano se afectan en la EA. En autopsias de pacientes con EA se observaron una pérdida de, al menos, 50-60% de las neuronas noradrenérgicas del LC, además de la pérdida de 41% de las neuronas del CPF. Sin embargo, existen evidencias acerca de un incremento del crecimiento axonal y la arborización dendrítica, quizás como compensación de la pérdida de células. A su vez, la actividad de las neuronas NA del LC que sobrevivieron a dicha pérdida aumentó, aunque se detectó un significativo decrecimiento de neurotransmisión de NA en estudios de neuroimagen postmórtem (32).

Debido a la complejidad de los mecanismos degenerativos de la EA, no es de extrañar que haya estudios contradictorios acerca de los niveles de NA en diferentes áreas cerebrales en pacientes con EA. Algunos identificaron la disminución de NA y otros demostraron que los niveles de dicho neurotransmisor se mantenían constantes o incluso elevados en el LCR de algunos pacientes. Estas diferencias acerca de la neurotransmisión de NA reflejan que la patogenia de EA no es universal y que es dinámica pues, aunque haya pérdida de neuronas en el LC, el contenido de NA no necesariamente disminuye en el cerebro ya que hay sistemas compensatorios que aumentan la excitabilidad de LC. No obstante, la pérdida de neuronas NA en el LC se relaciona de manera significativa con la duración y progresión de la enfermedad (32).

La disminución de NA en diferentes regiones se asoció a déficit cognitivo. En ratones APP/PS1 (modelos animales con EA) se observó una degeneración importante de las fibras noradrenérgicas del LC. Además, la proteína tau hiperfosforilada, a su vez, se vio que causaba una reducción de la neurotransmisión noradrenérgica desde el LC hasta el prosencéfalo y ciertas áreas subcorticales,

como el hipocampo, sugiriendo que la tau también es uno de los factores asociados a la disfunción del sistema LC-NA (32).

En conclusión, estos estudios apoyan la idea de que los pacientes con EA sufren una pérdida progresiva de neuronas noradrenérgicas y que parte de los síntomas de esta enfermedad se asocian a la reducción de NA causada por la degeneración del LC, especialmente en etapas medias y tardías de la progresión de la enfermedad.

5.3.2. ACTIVACION DE LA MICROGLIA Y LA NEUROINFLAMACION

La microglía está formada por un conjunto de células con capacidad fagocitaria y de soporte del sistema inmunitario primario innato en el SNC. Como una de las estructuras celulares más importantes de la barrera hematoencefálica, la microglía expresa varios tipos de receptores que reconocen antígenos exógenos y endógenos del SNC e inician una respuesta inmune primaria. Por ejemplo, la microglía tiene una función de regular la proliferación de virus neurotrópicos que puedan provocar encefalitis y neurodegeneración (32).

El dolor crónico como inductor de la activación de la microglía y la neuroinflamación

La activación de la microglía produce respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias. La actividad proinflamatoria de la microglía origina trastornos neuropsiquiátricos mediante la liberación de moléculas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina (IL) -1 β , IL-6, óxido nítrico sintasa (iNOS) y especies reactivas de oxígeno (ROS) (34). La neuroinflamación es consecuencia de la activación de la microglía, pues tras una lesión se produce una respuesta neuroinmune que contribuye de manera considerable a la transición de dolor agudo a dolor crónico (35). En el dolor crónico, se produce la liberación de citoquinas y quimiocinas inflamatorias como las IL-6, IL-1 β y TNF- α y este estado de proinflamación puede causar los cambios en la plasticidad sináptica y conectividad neuronal (36).

La activación microglial y la neuroinflamación han sido confirmadas por varios estudios tanto en animales como en humanos. En un estudio de neuroimagen con PET-RMN en pacientes con dolor crónico de espalda se vio un incremento de la actividad de astrocitos en el tálamo utilizando un marcador de la microglía y astrocitos (^{11}C), el PBR28 PET (37). Esta señal también estaba elevada en regiones corticales de pacientes con fibromialgia (38).

Además, un número amplio de ensayos con animales han mostrado que el dolor crónico incrementa la activación proinflamatoria de la microglía y neuroinflamación en el cerebro. En concreto, dicha activación fue detectada en el CPF, hipocampo, CCA, amígdala, NAc, tálamo y córtex somatosensorial en diferentes tipos de modelos animales con dolor crónico. Por ejemplo, ratas con daño neuronal mostraron activación de la microglía en el CPF tras evidenciarse un aumento en la expresión de CD68, iNOS, IL-1 β , IL-6, TNF- α y 8-OH-dG (39). En ratones con daño neuronal también se vio aumento de TNF- α en el hipocampo e inflamación de la microglía en el CPFm, hipocampo y amígdala debido al aumento de expresión de CD11b y TNF- α (36).

Por tanto, el dolor crónico se asocia a una activación microglial proinflamatoria en varias regiones cerebrales, responsables de la cognición y emoción. La activación microglial conduce a una disfunción del sistema LC-NA que retroalimenta la neuroinflamación inducida, a su vez, por la microglía.

La influencia de la NA en la activación de la microglía y la neuroinflamación

Otra de las partes difíciles de la fisiopatología en déficits cognitivos y dolor crónico es la neuroinflamación de la microglía, pues se ha visto que la NA puede inhibir la inflamación (40). Por otro lado, estudios más recientes rechazan esta idea y sugieren que la NA podría ser proinflamatoria (41). ¿A qué factores puede deberse esta contradicción? Se ha visto que cuando la homeostasis del sistema LC-NA se altera, la desregulación en los niveles de NA podrían desencadenar la neuroinflamación (42). Existen fuertes interacciones entre la microglía y la NA, ya que en la primera se expresan numerosos receptores α_{1A} , α_{2A} , β_1 , β_2 que responden a la señalización de la NA (42). La NA mejora la secreción de IL-1 β e incrementa la COX-2 y prostaglandinas E2 (43). Por lo que la NA juega un papel muy importante en la supresión o activación de reacciones proinflamatorias de la microglía mediante la activación de AMPc y modulando la señalización de MAPK y NA-kB (44).

En conclusión, la disfunción del sistema LC-NA podría ser un desencadenante de la activación proinflamatoria de la microglía en pacientes con dolor crónico. Y este puede ser el puente de unión entre dolor crónico y EA. Es decir, existe la posibilidad de que la disfunción del LC-NA inducido por dolor crónico agrave la patogenia de la EA mediante la proinflamación de la microglía (Figura 5), aunque esto aún no está del todo claro.

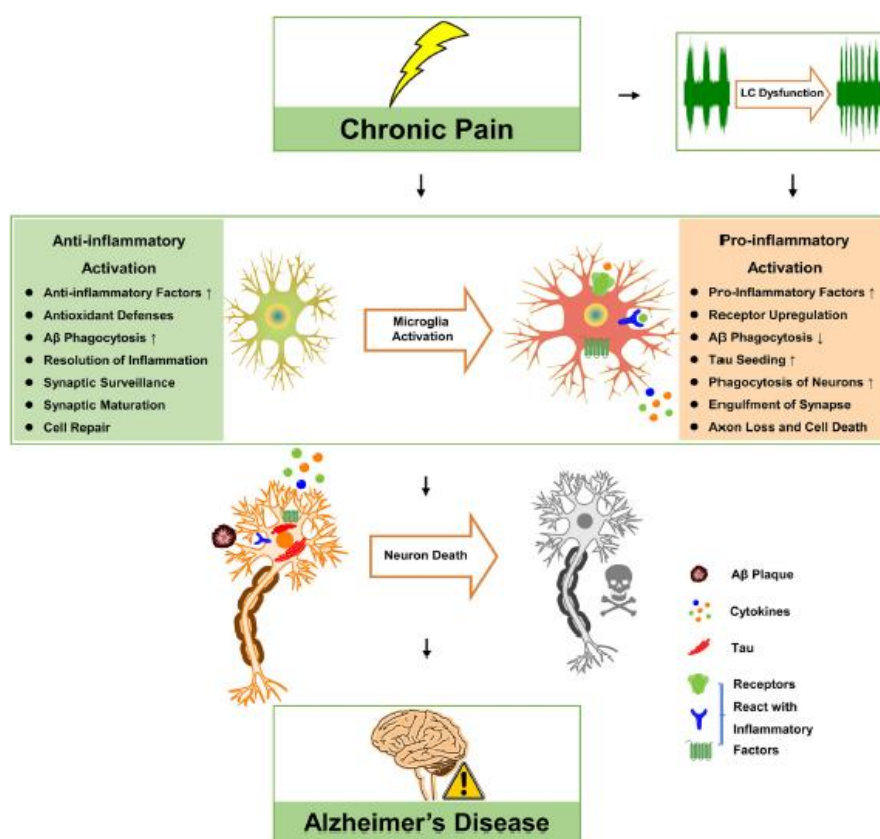


FIGURA 5. Esquema explicativo del posible mecanismo de inducción de la patogenia de la Enfermedad de Alzheimer por dolor crónico como consecuencia de la disfunción del sistema LC-NA y la neuroinflamación de la microglía. El dolor crónico induce a una activación patológica del sistema LC-NA e incrementa, como resultado, la liberación de NA en áreas cerebrales como el córtex prefrontal e hipocampo, induciendo a la activación proinflamatoria de la microglía. La activación proinflamatoria por dolor crónico puede agravar la patogenia de la EA mediante la disminución de la fagocitosis A β , incremento de la proteína Tau, pérdida de la función sináptica y muerte neuronal inducida por citoquinas en estas regiones. Fuente: Cao S et al, 2019.

Serían necesarios más estudios que analicen si realmente el dolor crónico empeora el déficit cognitivo, tanto como el comportamiento y los síntomas psiquiátricos, y que identifiquen biomarcadores de dolor, como en la EP, y factores proinflamatorios, especialmente en el CPF e hipocampo. Esto ayudaría muchísimo a confirmar de una vez por todas la relación causal entre dolor crónico y EA.

6. PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS

6.1. TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO Y DEPRESIÓN

Una de las evidencias clínicas por las cuales se podría confirmar relación fisiopatológica entre el dolor crónico y la depresión es que hay fármacos que producen efectos terapéuticos para ambas enfermedades. Pues como se expondrá más adelante hay varios tipos de antidepresivos que han sido aprobados por la *Federal Drug Administration* (FDA) y *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de la depresión y varias formas de dolor crónico. También se explicarán diferentes tratamientos experimentales que han tenido eficacia tanto en la depresión como en el dolor crónico (17).

6.1.1. Opioides

La familia de fármacos opioides es la más efectiva en el tratamiento del dolor crónico, siendo muy utilizados en el dolor oncológico, nociceptivo y neuropático. Algunos estudios de estos últimos años han descubierto que los tres tipos clásicos de receptores opioides (μ , δ y κ) están involucrados en la regulación del estado de ánimo (16). El efecto combinado de los agonistas del receptor μ y los antagonistas del receptor κ reduce el comportamiento de disforia según el estudio de Tenore (45). Este hecho fue apoyado por varios ensayos posteriores que afirmaban que los opiáceos producen efectos antidepresivos al regular el sistema de neurotransmisores que se ha explicado previamente en este trabajo. La morfina, por ejemplo, se ha observado que favorece potencialmente la liberación de 5-HT en el sistema límbico, así como en el NAc y núcleo estriado, es decir, el receptor μ favorece el efecto antidepresivo controlando la actividad de las neuronas serotoninérgicas. El receptor κ , por otra parte, se expresa en el NAc e inhibe la liberación de DA en las neuronas dopaminérgicas. Otros estudios muestran que el receptor δ aumenta los comportamientos depresivos en los ratones *knockout* (Figura 6) (16).

La buprenorfina es un agonista parcial con alta afinidad por el receptor μ . Se vio que bajas dosis de buprenorfina bastaban para reducir la gravedad de la depresión en las tres primeras semanas de tratamiento. En cuanto a la biodisponibilidad, es mayor a través de vías de administración intravenosa (100%) y bucal (46-65%), que con las vías sublingual (28-51%) y transdérmica (15%). Además, se ha visto que el uso de buprenorfina produce menos adicción y menos riesgo de abuso con respecto a otros opioides. Es por todo esto, que las propiedades de la buprenorfina permiten un perfil de seguridad y potencial para el tratamiento analgésico (46).

El tramadol es un agonista opioide del receptor μ e inhibe la recaptación de 5-HT y NA. Se vio que mejoraba el comportamiento de pacientes con depresión y ansiedad inducidas por daño en el nervio ciático (16). Se ha demostrado que el tramadol logra la analgesia potenciando el sistema inhibitorio descendente del dolor. Se ha advertido de las interacciones del tramadol con algunos fármacos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), antagonistas dopaminérgicos o el bupropion, pues su asociación a alguno de estos fármacos disminuye el umbral de crisis

epilépticas y aumenta el riesgo de sufrir estas crisis o, en caso de asociación con ISRS o IRSN, el riesgo de sufrir síndrome serotoninérgico (11).

A pesar de todo esto, el tratamiento de la depresión inducida por dolor crónico con opioides es controvertido debido a la dependencia y adicción que causan estos fármacos cuando se utilizan a largo plazo. Además, su uso a largo plazo aumenta el riesgo de depresión y puede causar hiperalgesia, que a su vez empeora la depresión. En algunos de los análisis estadísticos acerca del tratamiento con opioides en tres sistemas de salud independientes de E.E.U.U. se vio que en pacientes que utilizaron opioides entre 31 y 90 días tenían un 18% más de riesgo de depresión con respecto a los pacientes que consumieron menos de 30 días. Además, la duración del tratamiento con opioides es mayor en pacientes con depresión que en aquellos que no tenían depresión. Por lo que el manejo con opioides aún sigue estudiándose para aclarar las indicaciones de su uso (16).

Los opiáceos de mantenimiento deben plantearse cuando otros tratamientos analgésicos hayan demostrado ser ineficaces (AINEs, antiepilépticos, ISRS, etc.). Además, una vez iniciadas y ajustadas las dosis por vía oral, el efecto analgésico tiene que mantenerse evitando posibles fluctuaciones en sus niveles sanguíneos. Para el tratamiento de dolor crónico hay que evitar los fármacos de acción corta (estos se recomiendan prescribirse solo a demanda) ya que esto dificulta el control de la analgesia. Se prefiere el uso de los de acción prolongada (metadona, parches de fentanilo, etc.), ya que se liberan más despacio y evitan la automedicación incorrecta. Se recomienda la vigilancia con un estudio anual de los tóxicos en orina. A su vez, los opiáceos deben evitarse en pacientes con adicciones a menos que exista enfermedad médica importante (p.ej. cáncer) acompañada de dolor intenso. Entre los efectos secundarios de la familia de los opiáceos, el estreñimiento, la sequedad de boca y la sedación son los que más se han descrito en la literatura farmacológica (11).

En la Tabla 3, se resumen de forma breve las características de opioides más utilizados en este tipo de pacientes.

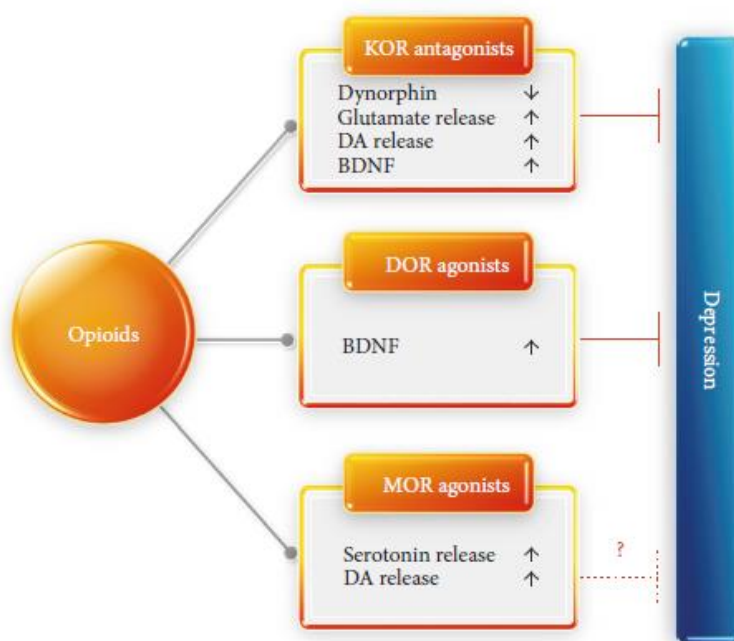


FIGURA 6. Mecanismos potenciales de los opioides en dolor crónico asociado a depresión. KOR antagonists: antagonistas κ ; DOR agonists: agonistas δ ; MOR agonists: agonistas μ . Fuente: Sheng J. et al, 2017.

Fármaco	Parenteral (mg equivalentes)	Oral (mg)	Duración (h)	Características especiales
Morfina	10	30	4	El sulfato de morfina de liberación prolongada dura 12 h
Codeína	120	200	4	Efecto techo cuando se aumenta la dosis, poco lipófilo
Oxicodona	4,5	30	4	Formulación cada 12 h (10, 20, 40 mg, liberación prolongada)
Hidromorfona	2	8	5	Supositorio 6 g = 10 mg de morfina parenteral
Levorfanol	2	4	4	Náuseas y vómitos escasos, poco lipófilo
Metadona	5	10	2-12	Efecto acumulado; reduce la respiración tras 3-5 días; la proporción equianalgésica varía considerablemente
Meperidina	100	300	3	κ , metabolito proconvulsivo, ralentización del peristaltismo y contracción del esfínter de Oddi
Fentanilo	0,1	25 μ g s.l.	1 (parche de 72 h)	Parche de 50 μ g = 30 mg/día de morfina i.m./i.v.
Sufentanilo	No recomendado	15 μ g s.l.	1	Alta potencia con volumen bajo de líquido
Propoxifeno	No disponible	325	4	En dosis altas provoca psicosis
Pentazocina	60	150	3	Agonista-antagonista κ , σ , intranasal, 1 mg/1-2 h
Butorfanol	2	No disponible 3 (i.m.), 2 (i.n.)	Agonista μ , κ , σ , intranasal, 1 mg/1-2 h	
Buprenorfina	0,3	4	4-6	Agonista parcial
Tramadol	No disponible	150	4	Agonista μ , reducción de la recaptación de 5-HT y NAd, metabolismo del P450
Nalbufina	10	No disponible	3	Agonista-antagonista

5-HT, 5-hidroxitriptamina; i.m., intramuscular; i.n., intranasal; i.v., intravenoso; NAd, noradrenalina; s.l., sublingual.

TABLA 3. Características de los principales fármacos opioides. Fuente: Wasan et al., 2017.

6.1.2. Benzodiacepinas (BDZ)

La familia de las BDZ se ha utilizado también en el tratamiento con el dolor crónico neuropático o inflamatorio. El efecto ansiolítico de la BDZ podría reducir la percepción de dolor gracias a la potenciación de los **receptores GABA_A** de la médula espinal. También tienen efecto antidepresivo, debido a que los receptores GABA_A, incluidos $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ o $\alpha 5$, se han visto involucrados en la regulación del estado de ánimo. Esto sugiere que las BDZ puedan utilizarse como tratamiento potencial de los pacientes con dolor crónico y depresión (16).

6.1.3. Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Los ATC más utilizados en la clínica son la amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clomipramina y desipramina. Su mecanismo de acción principal es inhibir la recaptación de 5-HT y NA aumentando, por tanto, la concentración de estas monoaminas en las sinapsis y, además, mejora la inhibición endógena del dolor del SNC. Su acción en el sistema monoaminérgico produce efectos antidepresivos y analgésicos. Por esto, se ha visto que facilita el control del dolor crónico en sus distintas formas, especialmente en el dolor neuropático (neuropatías, fibromialgia, radiculopatías,...) (16).

En un estudio clínico se vio que altas dosis de amitriptilina eran efectivas en pacientes con dolor neuropático (47). Otro ensayo clínico, en el que se compararon tres antidepresivos (la desipramina, amitriptilina y la fluoxetina) en 47 pacientes con neuralgia postherpética, confirmó que los tres fármacos pueden reducir los síntomas de dolor, sin embargo, la desipramina y amitriptilina eran mejor tolerados y aliviaron el dolor de manera significativa en 53-80% de los sujetos (48).

Dentro del dolor neuropático, para el dolor periférico se ha visto que la amitriptilina y nortriptilina tienen efectos adversos similares, por lo que pueden utilizarse en monoterapia o en terapia combinada con otro tipo de fármacos, mientras que para el tratamiento del dolor neuropático central, la clomipramina es significativamente más efectiva comparada con las anteriores (49). A pesar de su eficacia, con el tiempo los ATC fueron reemplazados por otros antidepresivos como los

ISRS o IRSN debido a que estos últimos tenían menos efectos adversos y se toleraban mejor a altas dosis con respecto a los ATC (17).

6.1.4. Inhibidores de la recaptación de monoaminas

Tras numerosos ensayos clínicos, los inhibidores de la recaptación de 5-HT (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de 5-HT y NA (IRSN), también llamados antidepresivos duales, se han convertido en fármacos de primera línea en la terapia antidepresiva. Los mecanismos farmacológicos de los ISRS e IRSN se producen al actuar selectivamente en algunos subtipos de receptores de 5-HT y/o de NA con el fin de bloquear su recaptación e incrementar la concentración de estas monoaminas en la hendidura sináptica. Todo esto mejora la transmisión de neurotransmisores monoaminérgicos y produce efectos antidepresivos. A su vez, muchos estudios han confirmado la eficacia de estos fármacos en pacientes con dolor crónico neuropático (16). Un ensayo aleatorizado y con enmascaramiento doble-ciego comparó el uso de venlafaxina, un IRSN, con un placebo en pacientes con dolor neuropático y cáncer de mama. Los resultados mostraron alivio y un menor nivel de intensidad máxima del dolor en los pacientes que habían sido tratados con venlafaxina (50).

Se piensa que los efectos antidepresivos de estos fármacos se producen por el aumento de la plasticidad sináptica en el córtex, hipocampo, núcleo estriado, entre otras regiones cerebrales. Además, los ISRS pueden promover la neurogénesis en el hipocampo. Sin embargo, la eficacia de los ISRS en el dolor no ha sido como se esperaba, debido a que el número necesario a tratar (NNT) es mayor de 15 con la mayoría de los fármacos de esta clase, mientras que los IRSN han sido beneficiosos para el tratamiento del dolor crónico, especialmente el dolor neuropático como la neuropatía diabética, la neuralgia postherpética y la fibromialgia. Para el dolor neuropático, el NNT de los IRSN es de 2-5 aproximadamente. Además, se ha comprobado que las dosis de IRSN para el tratamiento de dolor crónico son aproximadamente la mitad de las dosis que se suelen utilizar para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (9).

De esta manera, los IRSN modulan la señalización de NA en el SNC para aliviar el dolor y la depresión inducida por dolor crónico. Un posible mecanismo de estos fármacos es la activación de la vía descendente desde la MRVM y la SGP a las neuronas del cordón posterior medular. Hay una evidencia clínica acerca de la patogenia de la fibromialgia en la cual se ha visto un fuerte impacto en el procesamiento anormal del cerebro. Es por esto por lo que los IRSN pueden modular la señalización y transmisión de NA disminuyendo el dolor y depresión en pacientes con fibromialgia. De hecho, varios ensayos han apoyado el uso de duloxetina como primera opción terapéutica en pacientes con fibromialgia. (17)

Dentro de los IRSN, los más utilizados son la venlafaxina y la duloxetina, y estudios con placebo han confirmado la eficacia de estos dos fármacos en pacientes con dolor neuropático. Producen menor inhibición α_1 , histaminérgica y colinérgica que los ATC. Es por esto por lo que los IRSN provocan menos efectos adversos y se toleran mejor que los ATC, sin embargo, los beneficios antidepresivos y analgésicos son equivalentes en ambos tipos de antidepresivos (11).

La venlafaxina es una IRSN bien tolerado y eficaz para el tratamiento del dolor neuropático. Ejerce sus efectos mediante la modulación de la transmisión nociceptiva a nivel espinal. Estudios experimentales realizados en ratas muestran que la venlafaxina administrada como adyuvante al tramadol reduce los niveles de hiperalgesia y alodinia. Otro estudio más tarde comprobó que el tratamiento de dolor crónico con venlafaxina atenuaba la eficacia de los opiodes y que la coadministración aguda de venlafaxina incrementaba la actividad analgésica de la morfina (49).

La FDA ha aprobado el uso de duloxetina en pacientes con dolor neuropático periférico diabético y el trastorno de depresión mayor. También ha demostrado eficacia en la fibromialgia. Se inicia con 30 mg/día durante una semana (o 20 mg/día en ancianos) y después se aumenta a 60 mg/día. Para el dolor neuropático periférico diabético se pueden prescribir hasta 120 mg/día. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas y sedación. Muchos pacientes no toleran los efectos secundarios de los ATC, de modo que la venlafaxina y la duloxetina son opciones esperanzadoras para estos pacientes con dolor crónico y trastornos depresivo mayor concomitante (11).

Con respecto a los ISRS, se ha observado mejor tolerancia, especialmente en pacientes ancianos. En población de edad muy avanzada deben usarse estos fármacos con precaución, pues aumenta el riesgo de hemorragias como la gastrointestinal, ictus hemorrágico, entre otras. Como se ha afirmado anteriormente, los ISRS no son los más eficaces a la hora de tratar el dolor crónico, pero hay algunos ensayos en EEUU que demuestran eficacia en el manejo de algunos pacientes. Por ejemplo, se descubrió una reducción en los niveles de dolor lumbar y latigazo cervical en pacientes que habían sido tratados con fluoxetina. Además, se vio una mejoría en la calidad de vida en pacientes con dolor crónico, sin embargo, esta observación dependía también de la mejoría de los síntomas depresivos (49).

Otro estudio experimental mostró que el citalopram producía moderados efectos analgésicos en pacientes con dolor y esta actividad analgésica no parecía relacionarse con cambios en la clínica depresiva. Además, en dos ensayos clínicos se vio que la fluvoxamina era eficaz para el dolor neuropático central post-ictus, independientemente de sufrir depresión o no, si esta era utilizada de manera temprana. Finalmente, un estudio con sertralina controlada con placebo mostró una mejoría significativa en hombres con síndrome de dolor pélvico crónico (49).

Por otra parte, la trazodona es un antagonista e inhibidor de la recaptación de 5-HT y su eficacia es equiparable a la amitriptilina en el dolor oncológico y la fibromialgia. Sin embargo, no tiene efectos terapéuticos en el dolor crónico lumbar ni orofacial (49).

Por tanto, aunque se ha visto cierta eficacia de los ISRS para el manejo del dolor crónico, son pocos los estudios que lo han documentado. Es clara su eficacia en el tratamiento antidepresivo, por eso, es necesaria la reproducción de ensayos aleatorizados controlados con muestras más grandes para probar la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de dolor crónico en la población y, especialmente en los ancianos, con el fin de conocer si pueden ser utilizados con seguridad en pacientes con la comorbilidad que nos ocupa este trabajo (49).

6.1.5. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

La monoaminoxidasa (MAO) es una enzima que participa en la degradación biológica de las monoaminas (5-HT, NA y DA). Las MAO pueden clasificarse en dos tipos: la MAO tipo A degrada la NA y 5-HT mientras que la MAO tipo B degrada la feniletilamina y bencidamina. Varias evidencias sugieren que la MAO de tipo A es realmente la que más implicada está en los trastornos afectivos, incluido el TDM. Por lo tanto, estos antidepresivos impiden el funcionamiento normal de esta enzima con el fin de mantener los niveles de 5-HT y NA disponibles en el SNC para compensar los efectos de la depresión (16).

El mecanismo de acción clásico de los IMAO consiste en una inhibición irreversible tras una unión covalente al sitio activo de la enzima. Sin embargo, esta unión no es específica por lo que puede inhibir el sistema enzimático hepático microsomal, lo que afecta al metabolismo de otros fármacos.

De hecho, algunos IMAO clásicos pueden llegar a producir hepatotoxicidad, por esto han pasado a ser menos utilizados en el tratamiento antidepresivo en la actualidad. En los últimos años, los IMAO han sido representados por la moclobemida, que produce una inhibición reversible y selectiva de la MAO tipo A. Este fármaco puede incrementar los niveles de NA, 5-HT y DA en los tejidos como ha sido confirmado por varios tests in vitro e in vivo (16).

El efecto de los IMAO también ha sido probado para el tratamiento del dolor en varios ensayos clínicos. Mattia y Coluzzi descubrieron que el indantadol oral, como inhibidor no selectivo de la MAO y como antagonista del NMDA, podía tratar el dolor neuropático debido a su actividad anti-hiperalgesica (51). No obstante, el uso de IMAO en el tratamiento de depresión inducida por dolor crónico aun requiere de más ensayos clínicos para la confirmación (16).

6.1.6. Otros antidepresivos

La mirtazapina es el antidepresivo serotoninérgico y noradrenérgico específico más común y más utilizado. Su mecanismo de acción se basa en aumentar la liberación de 5-HT y NA mediante el bloqueo de receptores α_2 adrenérgicos presinápticos. Se ha documentado que la mirtazapina puede aumentar la tolerancia al dolor en la población sana. Sin embargo, son muy pocos los estudios que hayan demostrado la eficacia de la mirtazapina en el tratamiento de dolor crónico. Hay un ensayo clínico cruzado cuyos resultados apoyan que la mirtazapina puede aliviar el dolor en pacientes oncológicos (49).

Por último, se debería nombrar a los inhibidores de la recaptación de NA y DA como el bupropion que ha sido usado frecuentemente como antidepresivo y como ayuda para dejar el hábito tabáquico. No se han realizado estudios en humanos acerca de sus propiedades analgésicas, aunque se ha visto efectos significativos contra la alodinia en estudios con ratones (49).

6.1.7. La ketamina como analgésico y antidepresivo glutamatérgico

El mecanismo de acción de todos los fármacos que se han explicado hasta ahora ha estado basado en modular la transmisión de los neurotransmisores monoaminérgicos. Sin embargo, existen otros fármacos que basan su mecanismo en modular la señalización de glutamato. Como previamente se ha explicado en el apartado 4.4.2., varios estudios habían demostrado el papel relevante del glutamato y su receptor NMDA en la comorbilidad de depresión y dolor crónico.

La FDA aprueba y clasifica la ketamina como un anestésico disociativo, así como un fármaco con potencial analgésico y antidepresivo. La ketamina afecta a la función de numerosos receptores y canales. Se sabe que es un antagonista del receptor NMDA de glutamato, por lo que bloquea estos receptores. A su vez, es un agonista de receptores D2 dopaminérgicos y bloquea la recaptación de dopamina en la hendidura sináptica. Se demostró que la ketamina provoca un incremento de liberación presináptica de glutamato y activación de la vía mTOR que promovía el aumento de expresión del receptor AMPA GluA1 en la membrana postsináptica (17). El aumento de la expresión de GluA1 y su fosforilación son mecanismos comunes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, la depresión y la adicción crónica a las drogas. Además, GluA1 también está involucrado en el dolor y la epilepsia (52).

Como antagonista del receptor NMDA, la ketamina fue rápidamente aprobada como fármaco antidepresivo capaz de revertir los síntomas depresivos, incluida la depresión refractaria a terapia convencional y en pacientes resistentes, en horas por actuar sobre el sistema glutamatérgico. Varios

estudios han demostrado que la ketamina no solo aumenta el número de conexiones sinápticas en el CPF, sino que también mejora rápidamente los déficits causados por el estrés crónico (16).

Así, en los últimos años, se ha reconocido a la ketamina también como un antidepresivo potente, duradero y de inicio rápido. Se observó que una dosis de ketamina intravenosa inferior a la anestésica conseguía una disminución rápida y reproducible de los síntomas depresivos en pacientes resistentes al tratamiento con otros antidepresivos. Y aunque no se conocen del todo los mecanismos, se piensa que es el aumento de la señalización AMPA, el aumento en los niveles de BDNF y un aumento general en la plasticidad sináptica de la corteza y del hipocampo los que producen este beneficio en estos pacientes (17).

En otros estudios con animales, se vio que las dosis subanestésicas de ketamina mejoraban la depresión inducida por dolor cinco días después de una sola administración intravenosa. A pesar de que la ketamina ha sido más utilizada para el dolor agudo, las dosis subanestésicas se han usado para el síndrome de dolor neuropático asociado a trastorno depresivo, especialmente en pacientes con síndrome de dolor regional. Fue el uso en estos pacientes el que demostró que las dosis subanestésicas de ketamina no solo mejoraban el dolor, sino que también mejoraban la clínica afectiva comórbida asociada. Además, en un gran número de estos estudios, el efecto duraba de semanas a meses, lo que podía determinar nuevas formas de tratar a estos pacientes (17).

En conclusión, la ketamina acelera la liberación presináptica de glutamato, mejora la actividad regional de la red excitatoria y permite un cambio significativo en la plasticidad sináptica y la conectividad. El uso de ketamina logra de esta manera efectos beneficiosos en la terapia analgésica y antidepresiva. No obstante, se han reportado algunos efectos adversos como mareos, visión borrosa, cefaleas, náuseas y/o vómitos, sequedad de boca, falta de coordinación e inquietud. Así, la seguridad y la eficacia de la ketamina y otros antagonistas del receptor NMDA deberían ser más examinados a la hora de su uso en el tratamiento de la depresión inducida por dolor crónico (16).

6.1.8. Fármacos antiepilépticos

Los fármacos antiepilépticos también son usados en la terapia contra el dolor. Los fármacos antiepilépticos se utilizan principalmente para tratar el dolor neuropático. El mecanismo subyacente de acción consiste en el bloqueo de las descargas anómalas espontáneas y de alta frecuencia en las neuronas aferentes del asta dorsal y del tálamo. Al bloquear la hiperexcitabilidad de neuronas mecanorreceptoras de umbral bajo en el encéfalo se produce un alivio del dolor (11).

Los fármacos anticonvulsivos usados para el dolor con más frecuencia son la gabapentina y la pregabalina. Estos dos parecen ser los más eficaces al dolor neuropático y los que menos efectos adversos producen. Ambos fármacos son análogos estructurales del GABA (Ácido γ -aminobutírico), pero no actúan sobre los receptores GABAérgicos ni se convierten o metabolizan en GABA o en un antagonista del GABA, ni son inhibidores de la recaptación del GABA. Se unen a la subunidad $\alpha_2\text{-}\delta$ de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependiente reduciendo la liberación de neurotransmisores relacionados con el dolor. Debido a que estos fármacos se eliminan por vía renal, aquellos pacientes con función renal reducida necesitan disminuirse las dosis para evitar reacciones adversas como mareos intensos, somnolencia o sedación (53).

Con respecto a su uso en pacientes con comorbilidad dolor crónico y depresión o en pacientes con fibromialgia, hay varias evidencias de que existe eficacia de estos fármacos para el dolor, mientras que no está claro si la clínica psiquiátrica mejora por la analgesia o no, pues no existen suficientes

estudios que lo analicen. Un ensayo clínico randomizado comparó el uso de pregabalina con la duloxetina durante 4 semanas en mujeres diagnosticadas de fibromialgia. Se vieron cambios estadísticamente significativos en las escalas de *Widespread Pain Index* (WPI) y el cuestionario de depresión de Beck. En conclusión, se proporcionó la evidencia de que había mayor eficacia con el uso de la duloxetina con respecto al uso de monoterapia con pregabalina. Sin embargo, este estudio apoya el uso de ambos fármacos dependiendo de las características de cada paciente. Se necesitan nuevos estudios pragmáticos que evalúen la eficacia comparativa, seguridad y costes sanitarios sobre el uso de duloxetina, pregabalina o la combinación de ambos dos (54).

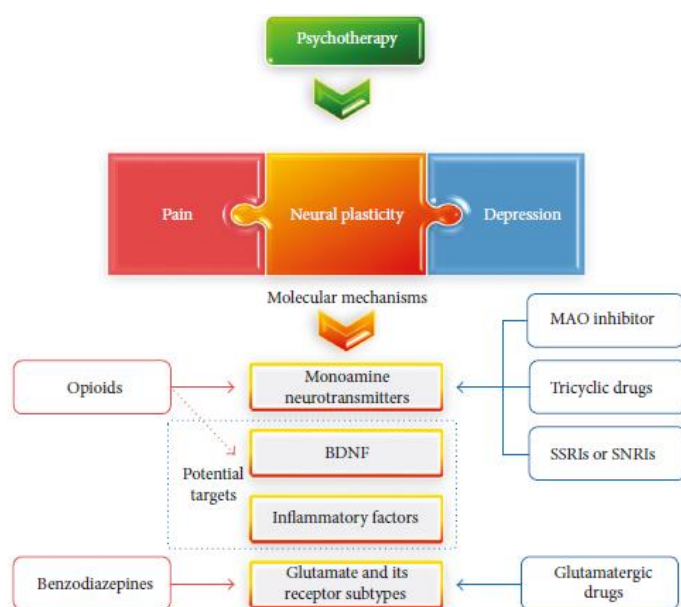


FIGURA 7. Esquema resumen del tratamiento de la depresión inducida por dolor crónico. Fuente: Sheng J et al, 2017

6.2. PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS PARA LA COMORBILIDAD DE DOLOR CRÓNICO Y TRASTORNOS AFECTIVOS

A pesar de las evidencias claras sobre la eficacia de todos los fármacos discutidos hasta ahora, el uso de cada uno de estos fármacos en la terapia de la depresión asociada al dolor crónico tiene algunas limitaciones. Debido al conocimiento actual sobre los mecanismos moleculares y cambios de la plasticidad cerebral que se producen en la comorbilidad dolor crónico y depresión, cada vez surgen nuevas ideas de tratamiento que pueden llevarse a ensayos clínicos con el fin de demostrar su eficacia. Por lo tanto, esto genera nuevas dianas terapéuticas prometedoras para redirigir en un futuro cómo tratar la comorbilidad dolor crónico y depresión. A continuación, se realiza una breve revisión de algunas opciones terapéuticas que se están estudiando como potenciales para el tratamiento de estos pacientes.

6.2.1. Ampakinas

Las ampakinas son un subgrupo de moduladores alostéricos positivos de los receptores AMPA que tienen propiedades antinociceptivas en condiciones de dolor inflamatorio o neuropático. Varios estudios farmacológicos han usado ketamina y ampakinas, dos clases de fármacos que incrementan la señalización de glutamato en los receptores AMPA, y han demostrado que pueden aliviar y tratar los síntomas de depresión en pacientes con dolor crónico. De esta manera también se ha demostrado

que la señalización de glutamato en receptores AMPA juega un papel clave en la modulación de los síntomas del dolor crónico y depresión (9).

6.2.2. Estrategias terapéuticas dirigidas a los receptores 5-HT-1A

El receptor 5-HT-1A es un receptor acoplado a proteína G. La activación de este subtipo de receptor reduce las concentraciones intracelulares de AMPc y PKA (proteína kinasa dependiente de AMPc). Como resultado, los canales de K⁺ activados por la proteína G (GIRK) se abren y los canales de Ca²⁺ voltaje-dependiente se cierran, por lo que se produce una hiperpolarización de la neurona inhibiendo el “disparo neuronal” (Figura 8). Este subtipo de receptor está presente en las membranas presinápticas (se puede expresar en el soma neuronal y las espinas dendríticas de neuronas que constituyen vías serotoninérgicas), así como en las postsinápticas (55).

Los autoreceptores de 5-HT-1A recogen información de la misma neurona en la que se encuentran y su activación reduce la síntesis y liberación de 5-HT como mecanismo de retroalimentación. Por otra parte, los heteroreceptores de 5-HT-1A recogen información de otras neuronas y su activación inhibe el disparo de las neuronas en las que se encuentran estos receptores (55).

La principal diferencia entre autoreceptores y heteroreceptores 5-HT-1A es el acoplamiento a proteínas G, pues mientras que los autoreceptores se acoplan a la proteína G α i3 en el córtex, los heteroreceptores lo hacen a la proteína G α o en el córtex e hipocampo. Se piensa que esta diferencia en el acoplamiento a proteínas G α es la base de la señalización diferencial y desensibilización de estas células. Por ejemplo, el aumento de 5-HT a largo plazo, tras tratamiento crónico con antidepresivos, produce mayor desensibilización de los autoreceptores que de los heteroreceptores (55).

Curiosamente, los heteroreceptores también se expresan en las fibras nociceptivas aferentes en el asta dorsal de la médula espinal y su activación produce una disminución de la liberación de glutamato y sustancia P. La liberación de serotonina que surge desde proyecciones serotoninérgicas del tronco del encéfalo y rafe mesencefálico puede activar a los heteroreceptores 5-HT-1A localizados en las neuronas sensoriales provocando una inhibición de la nocicepción (Figura 9). Por si fuera poco, estos receptores también se expresan en regiones cerebrales que están envueltos en el control emocional, donde juegan un papel importante para el tratamiento del estrés, ansiedad y depresión (55).

En conclusión, son varias las evidencias que determinan que la activación de los heteroreceptores 5-HT-1A en el asta dorsal espinal o regiones del sistema límbico produce, respectivamente, una inhibición de la señal nociceptiva y un efecto antidepresivo. Estos estudios demuestran que la desensibilización de autoreceptores de 5-HT1A incrementa el flujo de 5-HT a los heteroreceptores produciendo su activación. Esto, a su vez, sugiere que la sobreexpresión de autoreceptores 5-HT1A y, consecuentemente, la disminución significativa de flujo de 5-HT hacia regiones límbicas y del asta dorsal espinal quizá predisponga a la depresión y dolor crónico, respectivamente. Es así, como el bloqueo o la desensibilización de los autoreceptores permitirían aumentar el flujo de 5-HT, la activación de heteroreceptores y efectos antinociceptivos y antidepresivos (Figura 10). Esta estrategia puede ayudar para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en el futuro (55).

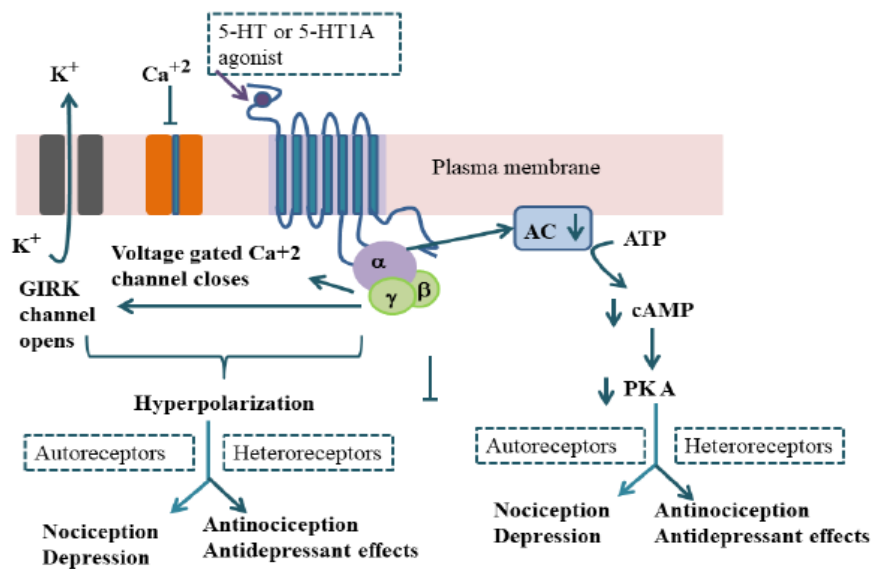


FIGURA 8. Esquema sobre el mecanismo de transducción del receptor 5-HT-1A. *Fuente: Haleem DJ, 2019.*

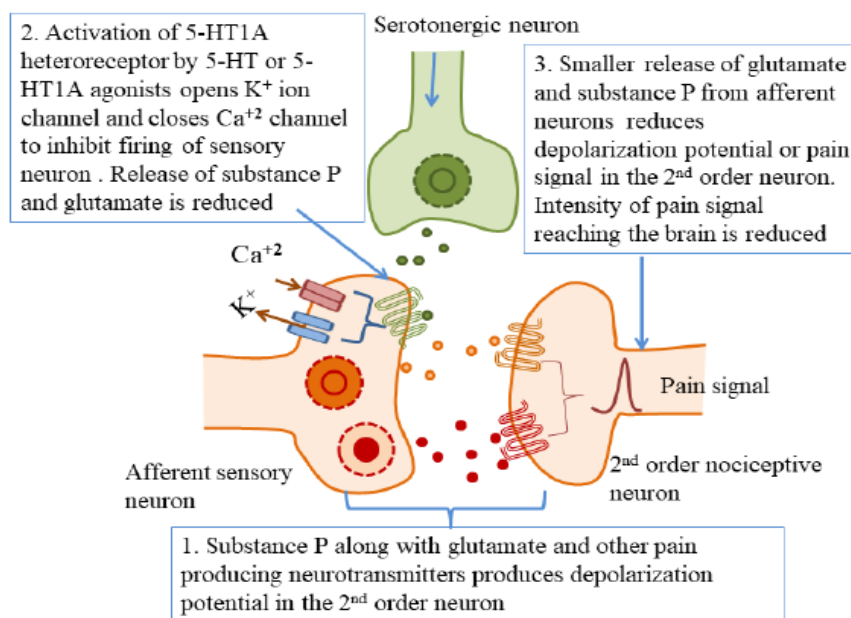


FIGURA 9. Inervación serotoninérgica del asta dorsal de la médula espinal, activación de heteroreceptores 5-HT-1A e inhibición de nocicepción. *Fuente: Haleem DJ, 2019.*

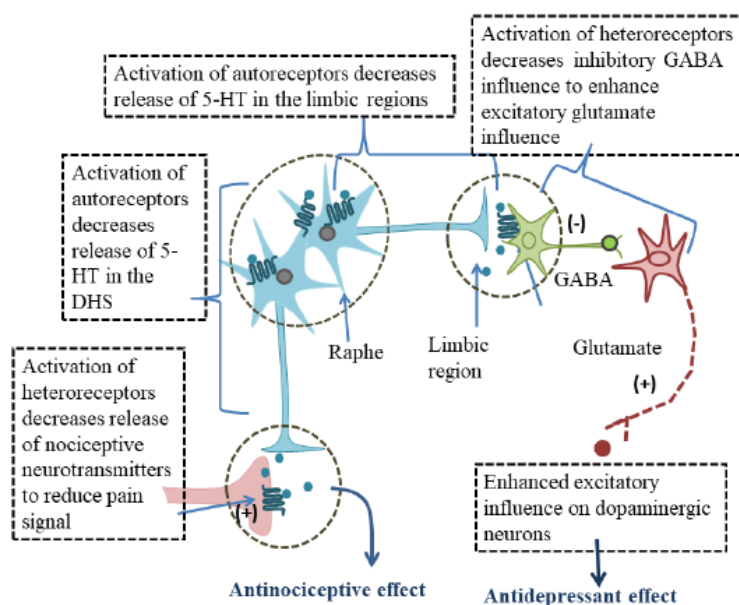


FIGURA 10. Esquema de la inervación serotoninérgica del asta dorsal espinal (efectos antinociceptivos) y regiones del sistema límbico (efectos antidepresivos). *Fuente: Haleem DJ, 2019*

6.2.3. Fármacos dopaminérgicos

Algunos fármacos, como el pramipexol, son efectivos para inhibir la depresión. Esto sugiere que la mejora de la función y transmisión dopaminérgica pueda formar parte parcialmente del tratamiento de pacientes con TDM. Varios estudios con modelos de roedores con depresión ya lo han demostrado, pues muchos métodos terapéuticos para la depresión, incluida la terapia electroconvulsiva y fármacos antidepresivos, han mostrado mejorar la función del agonista de receptor dopaminérgico en la estimulación de movimiento (16).

Además, muchos ensayos con modelos animales han concluido que la DA podría aliviar el dolor a través del receptor D2. Por lo que se apoya que la DA tenga efectos analgésicos, ya que muchos estudios en humanos con dolor crónico y baja DA concluyeron que mejoraban el dolor después de activar el receptor D2. De esta manera se vio al receptor D2 como posible diana terapéutica para la depresión inducida por dolor crónico (16).

6.2.4. BDNF

Los niveles de BDNF en pacientes con depresión se han visto significativamente reducidos en algunos estudios. A su vez, los niveles de receptor TrkB de BDNF también se ha visto reducidos en el cerebro de estos pacientes. De manera terapéutica, se probó la fosforilación de TrkB y se observó una reducción significativa en las víctimas de suicidio. Además, los niveles reducidos de BDNF pueden permitir una reducción en el volumen de hipocampo y número de nervios, reconstrucción dendrítica, pérdida de células gliales e incremento de la neurotoxicidad y susceptibilidad a la depresión (16).

Por otra parte, la BDNF es una molécula crucial para la transmisión del dolor neuropático, por lo que bloqueando su vía de actuación en la microglía se puede conseguir una estrategia terapéutica para tratar el dolor neuropático. Así, la BDNF podría convertirse en una nueva diana para tratar la depresión inducida por dolor crónico en un futuro cercano (16).

6.2.5. Estimulación cerebral profunda

La estimulación cerebral profunda (ECP) es un procedimiento quirúrgico empleado para tratar una variedad de síntomas neurológicos y psiquiátricos en pacientes cuyos síntomas no pueden ser controlados adecuadamente con medicamentos. Consiste en colocar mediante cirugía estereotáxica un electrodo en una región cerebral específica y este electrodo se conecta a un neuroestimulador que se implanta debajo de la piel. Los parámetros de estimulación se pueden controlar desde el exterior a través de un programador (56).

Su mecanismo de acción consiste en enviar estímulos eléctricos a áreas específicas del cerebro, bloqueando las señales nerviosas anormales que causan los síntomas de distintas patologías. Aunque su uso se ha aprobado para patologías como la enfermedad de Parkinson o la epilepsia, la ECP está siendo experimentalmente probada en pacientes con TDM y Enfermedad de Alzheimer (56).

Nuestro conocimiento acerca de los circuitos que comparten las patologías de dolor crónico y depresión sugiere que ciertas regiones como el CPF dorsolateral, el hipocampo y el NAc puedan ser dianas terapéuticas de la neuromodulación. En algunas investigaciones ya se ha visto que la ECP puede alterar la plasticidad a largo plazo en algunas regiones, como el CPF, de pacientes con depresión refractaria. Sin embargo, para el tratamiento del dolor crónico la neuromodulación ha sido limitada a la médula espinal y estímulos periféricos aferentes. En conclusión, en el futuro debería ser considerado probar la ECP dirigidas al CPF y el NAc en estudios preclínicos y clínicos para la comorbilidad dolor y depresión (17).

6.2.6. Inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC)

Muchos estudios apoyan la idea de que modificar la expresión genómica a gran escala puede afectar profundamente a los circuitos neuronales y mecanismos moleculares que comparten la patogenia de la depresión y el dolor crónico. Se ha demostrado que los inhibidores de la HDAC alivian el dolor de tipo inflamatorio y neuropático y, además, se han visto efectos antidepresivos en modelos animales con depresión. Por todo esto se sugiere la idea de nuevos estudios futuros que confirmen si la inhibición de HDAC es eficaz para el tratamiento del dolor crónico y depresión y determinen si esta opción terapéutica es superior a otras (17).

6.2.7. Sistema endocannabinoide

Como se ha explicado previamente en el apartado 4.4.4., el sistema endocannabinoide está distribuido por regiones espinales y supraespinales y es capaz de regular actividades neurofisiológicas, incluidos el procesamiento nociceptivo y afectivo. Aunque se han abordado pocos estudios clínicos, se ha documentado en alguna ocasión la mejoría de la depresión, ansiedad y dolor muscular o neuropático en algunos pacientes que consumían cannabis, como pacientes con VIH (23).

En la antigüedad, la comorbilidad dolor y depresión se trataba usando extractos de una planta llamada *Cannabis sativa*, conocida actualmente como marihuana. Considerables evidencias sugirieron la involucración del sistema endocannabinoide como tratamiento para producir efectos en la neurotransmisión, procesos neuroendocrinos e inflamatorios bien conocidos en la depresión y dolor crónico (23).

Varias investigaciones consiguieron identificar los endocannabinoides que producían efectos cannabinomiméticos sobre los receptores CB1 y CB2: anandamida y el 2-araquidonilglicerol. Estos endocannabinoides son moléculas lipofílicas que son sintetizadas a demanda a través de lípidos de

membrana y eliminadas rápidamente después de su acción por enzima hidrolíticas. Desde entonces se están desarrollando drogas sintéticas cannabinomiméticas para el tratamiento de dolor crónico y depresión. Sin embargo, queda por determinar el modo preciso de acción de los endocannabinoides sobre las diferentes dianas del cuerpo y si sus efectos sobre el dolor y la depresión siguen las mismas vías o vías diferentes (23).

En pacientes con cáncer, la administración diaria de Cesamet (nabilona, un análogo del δ^9 -tetrahydrocannabinol) durante 30 días mostró una mejoría de los síntomas de ansiedad y dolor. La eficacia terapéutica de la nabilona para el manejo del dolor fue demostrada por un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con fibromialgia (tabla 4). En muchos estudios y ensayos se ha documentado que los pacientes que presentan depresión, ansiedad y dolor de manera conjunta responden a la administración exógena de cannabinoides, aunque el mecanismo queda aún por dilucidar (23).

También se demostró que la mejoría del dolor mediada por δ^9 -tetrahydrocannabinol (δ^9 -THC) se asociaba a una mayor actividad de la amígdala y una menor conectividad funcional entre la amígdala y el córtex somatosensorial. Por lo tanto, la amígdala probablemente forma el circuito neuronal común y el vínculo de conexión entre la respuesta emocional y el dolor. Queda por determinar los mecanismos precisos por los que los endocannabinoides influyen en el procesamiento conductual, emocional y nociceptivo (23).

Condition	Cannabinoid-based drug	Outcomes for pain	Outcomes for depression and anxiety
HIV	Marijuana	↓ Muscle, nerve pain	↓ Anxiety
Cancer	Nabilone	↓ Pain score	↓ Overall stress
Fibromyalgia	Nabilone	↓ Pain	↓ Anxiety
Offenders with psychiatric disorders	Nabilone	↓ Pain	↓ Post-traumatic stress disorder symptoms
Chronic central neuropathic pain	Δ^9 -THC	↓ Pain and pain intensity	↓ Anxiety
Diabetic peripheral neuropathy	Sativex (Δ^9 -THC, cannabidiol)	↓ Pain	↓ Quality of life

Δ^9 -THC, Δ^9 -tetrahydrocannabinol.

TABLA 4. Terapia endocannabinoide para el tratamiento del dolor y depresión. *Fuente: Huang WENG et al., 2016.*

6.3. TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO Y DETERIORO COGNITIVO

La demencia, como enfermedad neurodegenerativa, presenta muchas limitaciones en su tratamiento. Para empezar, su tratamiento va dirigido a mejorar la calidad de vida de estos pacientes, pues existen no existen herramientas hoy en día para aumentar la supervivencia de estos pacientes o ralentizar su degeneración. Sin embargo, se están realizando investigaciones y ensayos con posibles dianas terapéuticas moleculares. A continuación, se explicarán las perspectivas farmacológicas que se están estudiando actualmente y que pueden dar esperanza para el tratamiento de estos pacientes. La mayoría de las investigaciones se centran especialmente en la enfermedad de Alzheimer por ser esta la más frecuente a nivel mundial.

En general, parece que a los pacientes con EA se les prescriben menos analgésicos que a los individuos sanos. El paracetamol/acetaminofén sigue siendo el tratamiento principal para el dolor leve o moderado en la EA con el uso adicional de AINES y opioides (57).

Sin embargo, los estudios realizados sobre el manejo del dolor en este tipo de pacientes fueron refutados. Por ejemplo, de los 3 ensayos clínicos que se realizaron con opioides, 2 fueron con poca potencia y en uno en el que se investigaba la buprenorfina por vía transdérmica, a 23 de los 44 pacientes se les tuvo que retirar el tratamiento debido a eventos adversos (58). Ningún ensayo hasta ahora ha investigado con antidepresivos y antiepilépticos (59). En definitiva, los ensayos realizados hasta ahora son muy escasos, y es necesario ampliar la investigación en este campo (33).

6.3.1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa

El déficit colinérgico es considerado uno de los descubrimientos moleculares descritos en pacientes con deterioro cognitivo y dolor persistente. Debido a esto, el manejo de estos pacientes con inhibidores de la acetilcolinesterasa es actualmente una de las pocas herramientas que parecen tener eficacia terapéutica para dicha comorbilidad (60).

Como inhibidor de la acetilcolinesterasa, la neostigmina inhibe de manera reversible a la acetilcolinesterasa en el sitio activo mediante la carbamilación de la serina. De manera indirecta, la neostigmina estimula a los receptores nicotínicos y muscarínicos de interneuronas colinérgicas del cordón dorsal. Tiene una absorción gastrointestinal muy pobre si se toma por vía oral y es metabolizada por enzimas microsomales hepáticas. La neostigmina tiene actividad analgésica periférica (administración local) y central (administración intratecal o epidural). A diferencia de la administración local, la administración intratecal puede tener efectos adversos como el prurito debido a que se atraviesa la barrera hematoencefálica. Como antinociceptivo, se ha visto que cuando la neostigmina es administrada por vía central puede disminuir potencialmente el dolor mediante la supresión de fibras aferentes A β , C y A δ . Esto quiere decir que la administración central tiene mucha mayor eficacia analgésica comparada con la administración local, a pesar de sus efectos adversos (60).

En un ensayo aleatorizado, la neostigmina administrada por vía intratecal tiene efectos analgésicos postoperatorios de mayor duración que el fentanilo intratecal, con mejor estabilidad hemodinámica y menos efectos adversos. En la literatura se ha documentado que la administración intratecal estaba limitada por la alta incidencia de efectos como vómitos y náuseas. Es posible que disminuyendo las dosis de neostigmina podamos cubrir la analgesia sin producir los efectos indeseados. Por otra parte, la administración epidural es mucho más efectiva y mucho mejor tolerada (60).

Curiosamente, la administración intraarticular con dosis de 500 μ g es efectiva en dolor postoperatorio sin aumentar el riesgo de efectos adversos. Más adelante se hablará acerca de la coadministración de neostigmina intratecal y otros fármacos analgésicos, como la morfina, ketamina o clonidina. Esta combinación mostró un efecto analgésico más eficaz en el dolor crónico con menos efectos secundarios y menores dosis de los fármacos administrados (60).

Por otra parte, la rivastigmina actúa bloqueando de manera similar las principales enzimas que degradan la acetilcolina: acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa. Esto permite el aumento de acetilcolina en el cerebro, ayudando a reducir los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. En diferentes ensayos, se ha visto que la rivastigmina produce beneficios estadísticamente significativos en el deterioro cognitivo, mejorando las actividades de la vida diaria y el cuidado de estos pacientes. Sin embargo, no se han realizado estudios dirigidos a pacientes con EA y dolor crónico, por lo que su efecto analgésico no ha sido revisado (60).

En conclusión, mientras que la rivastigmina produce efectos colinérgicos y no colinérgicos actuando sobre el deterioro cognitivo, la neostigmina se utilizaría preferiblemente en pacientes seleccionados con dolor crónico, produciendo una analgesia dosis-dependiente para limitar una alta incidencia de efectos adversos, particularmente náuseas y vómitos.

6.3.2. Implicaciones terapéuticas dirigidas al sistema LC-NA y microglía en la comorbilidad dolor crónico y Enfermedad de Alzheimer

Incremento de NA

Múltiples estudios con animales han apoyado la idea acerca del mantenimiento del sistema LC-NA como método de prevención y tratamiento de la EA. Estos estudios sugieren que la regulación de la activación microglial mediante el incremento de NA podría ser uno de los objetivos terapéuticos para aliviar a los pacientes con EA. La NA podría ser un neuroprotector contra la toxicidad de la β -amiloide a través del ciclo redox y reducción del estrés oxidativo intracelular (32).

Como ejemplo, el precursor de NA L-treo-3,4-dihidroxifenilserina (L-DOPS) mejoró los déficits de memoria espacial en ratones con patrón de EA. También se vio que la L-DOPS restauró el balance de inflamación, facilitó la migración microglial y la fagocitosis de β -amiloide, además de revertir los déficits de aprendizaje en modelos de ratones EA con lesión en el LC. Por lo tanto, el aumento de los niveles de NA quizá faciliten las funciones antiinflamatorias de la microglía, promuevan su migración y la fagocitosis de β -amiloide (32).

Aunque los estudios en animales previamente mencionados mostraron que aumentar los niveles de NA pueden mejorar los síntomas de EA, la eficacia de este tipo de tratamientos aún necesita ser probada clínicamente. En un ensayo clínico en pacientes con EA, la atomoxetina (un inhibidor selectivo de la recaptación de la NA) no mejoró los síntomas cognitivos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los niveles de NA y los cambios patológicos varían en función del estadio de la enfermedad y la localización cerebral afectada, debido a que la NA puede provocar la activación e inflamación microglial en diferentes fases de la patogénesis de la EA. Incluso se ha sospechado que los niveles de NA elevados puedan ser un factor etiológico de la EA. El objetivo ahora, por tanto, es abordar todas estas dudas y juzgar la viabilidad de la terapia de NA durante las diferentes etapas de la patogenia de la EA (32).

Mientras tanto, hay que recordar que la EA y el dolor crónico comparten disfunción del sistema LC-NA y el resultado de su comorbilidad es una disminución noradrenérgica importante por la combinación de los dos procesos patológicos. Algunas neuronas noradrenérgicas podrán compensar esta pérdida incrementando su actividad, como se había explicado en el apartado 5.4.1. Ahora la dicotomía surge entre los pacientes con EA comórbidos y sin comorbilidad con dolor crónico. En pacientes con EA sin comorbilidad, hay una relativa deficiencia de NA, sobre todo cuando los mecanismos compensatorios se han agotado, y es en estos pacientes donde aumentar los suministros de NA podría ser beneficioso. Sin embargo, en pacientes con EA y dolor crónico la neurotransmisión de NA puede verse potenciada en áreas cerebrales como el CPFm y el hipocampo por los mecanismos compensatorios, pudiendo incluso activar la actividad inflamatoria de la microglía. De esta manera, en estos pacientes comórbidos de dolor crónico y EA, la suplementación de NA mediante los inhibidores de la recaptación de NA, paradójicamente pueden exacerbar la patogenia de la EA (32).

Inhibición de la activación microglial

Otra posible vía para prevenir y aliviar los síntomas de la EA es inhibir directamente la activación patológica de la microglía. La minociclina, un antibiótico derivado del grupo de las tetraciclinas, podría ser utilizado para inhibir la activación microglial. En animales con EA, la minociclina redujo los síntomas de la EA reduciendo la neuroinflamación, la patología del SNC y previniendo la muerte neuronal. Por ejemplo, en ratones APP/PS, la minociclina incrementó la supervivencia de las células granulares del giro dentado y mejoró el rendimiento conductual en tareas de aprendizaje dependientes del hipocampo. También se vio que la minociclina atenuó los déficits de aprendizaje y memoria en ratones Tg2576 (modelo de ratones mutados que asocian déficit cognitivo) (32).

Los ensayos clínicos mostraron que la minociclina es eficaz para tratar el dolor crónico, así como las neuropatías periféricas y autonómicas en pacientes con DM tipo II, artritis reumatoide y trastornos afectivos asociados al dolor evaluado por el cuestionario de dolor de McGill en una cohorte de pacientes con dolor neuropático (32).

Estos datos sugieren que la minociclina puede reducir el dolor crónico y la activación microglial en pacientes con EA. La eficacia de minociclina en pacientes con EA aún está por determinar, aunque ya hay algún ensayo que está evaluando la eficacia de este fármaco en pacientes con deterioro cognitivo leve (32).

6.3.3. Enfoque terapéutico basado en la combinación de múltiples fármacos para el control del dolor crónico en personas con deterioro cognitivo

El Dr. Gilbert Blaise y su equipo están trabajando actualmente en una nueva combinación de cinco medicamentos (Morfina, Bupivacaína, Clonidina, Naloxona y Ketamina), con dosis y enfoques terapéuticos en pacientes con deterioro cognitivo y dolor crónico. El objetivo de la investigación es proporcionar una dosis pequeña de fármacos de acción prolongada (varias semanas) que reduzcan el dolor crónico y mejoren la función cognitiva y la calidad de vida del paciente (61).

Esta investigación comenzó en 2015 cuando un informe clínico mostró el control del dolor crónico de tres pacientes, que sufrían distintos tipos de dolor, tras la infusión intratecal de la combinación de estos cinco fármacos. Además, no se notificaron efectos adversos de gravedad. Se vio que esta combinación producía un efecto analgésico sinérgico sin evidencia de efectos adversos debido a que, al combinarse más fármacos, se redujeron las dosis de cada uno de ellos y, por tanto, su toxicidad (61).

Como se ha explicado previamente, se ha descubierto que la neostigmina intratecal produce un efecto analgésico, tanto en animales como en humanos. Además, otros dos ensayos apoyaban la idea de usar neostigmina a dosis bajas combinada con morfina para el control de diferentes tipos de dolor crónico, sin aumentar el riesgo de nuevos efectos adversos. Como consecuencia de esto, la neostigmina se añadió a la combinación de fármacos de este estudio (61). Como ya se ha hablado de la neostigmina anteriormente, a continuación, se hará una breve exposición del impacto que tienen el resto de estos fármacos sobre la función cognitiva y el dolor crónico.

Morfina

Uno de los problemas que más se asocia al uso prolongado de morfina es el posible impacto cognitivo y discapacidad. Sin embargo, varios estudios han demostrado que no hay alteración significativa en

las funciones cognitivas de pacientes sometidos al consumo prolongado de morfina. De hecho, en un estudio se descubrió que una terapia de 12 meses de duración con morfina no solo no afectaba a las funciones cognitivas, sino que también mejoraban en algunos aspectos posiblemente como consecuencia del alivio del dolor y el aumento del bienestar. A raíz de estos estudios, se realizaron nuevas investigaciones y se concluyó que la afectación de las funciones cognitivas, especialmente la memoria y el tiempo de reacción, dependía más de las dosis a las que se administraban los opiodes que la duración de la terapia con estos. Un estudio ha revelado que los pacientes que recibieron tratamiento crónico con opiáceos orales no demostraron deterioro cognitivo, mientras que los opiáceos parenterales se asociaron más a menudo con disfunción cognitiva relacionada con la dosis. En base a estos hallazgos, la mezcla de analgésicos podría no afectar la cognición debido a la baja dosis de morfina en poco tiempo, y podría mejorar la función cognitiva en algunos aspectos (61).

Bupivacaína

Un estudio *in vivo* evaluó los efectos de la bupivacaína epidural perinatal en el desarrollo cognitivo y conductual del lactante cuando se administra a monas *rhesus* embarazadas a término. No se detectaron efectos dañinos de la bupivacaína para las capacidades cognitivas y neuroconductuales neonatales o sobre el desempeño de tareas cognitivas en monos bebés mayores. Los estudios clínicos han informado que los anestésicos locales, como la bupivacaína, utilizados en diversas técnicas de manejo del dolor proporcionan un control eficaz del dolor posoperatorio con menos deterioro de la función cognitiva. Por lo general, la analgesia epidural produjo una mejor analgesia post-operatoria que la analgesia intravenosa. Como resultado, la función neuroconductual en el primer día post-operatorio sugirió que los pacientes que sintieron menor dolor experimentaron una menor disminución de la función cognitiva (61).

Tras la administración epidural e intratecal de agentes anestésicos locales a dosis altas, se podrían observar déficits motores y sensoriales. Sin embargo, no está claro aún si esto está relacionado con el anestésico local. Se han observado parestesias e hipoestesis después de infusiones intratecales y epidurales, especialmente cuando se agregan vasoconstrictores. Esto puede conducir a una disfunción del sistema nervioso autónomo, déficits sensoriales y motores y neurotoxicidad potencial, aunque estas complicaciones no se observan naturalmente en dosis de por debajo de 15 mg/día. Así, estos estudios apoyan que este medicamento es útil como uno de la mezcla analgésica con una dosis específica que repercute positivamente en el dolor y la función cognitiva (61).

Ketamina

El análisis de las funciones cognitivas y de la memoria durante la administración de ketamina a corto plazo ha demostrado un deterioro de la memoria de trabajo y una reducción en la codificación de la información en la memoria episódica. A diferencia de otros medicamentos amnésicos, la ketamina altera la memoria semántica en algunos pacientes. Después de las infusiones de ketamina de corta duración, la función de la memoria vuelve a un estado normal, lo que posiblemente indica que la pérdida de memoria inducida por la ketamina es reversible. Sin embargo, los efectos del uso a largo plazo de ketamina en dosis bajas para el tratamiento del dolor crónico sobre la función de la memoria están mal informados y, en consecuencia, se desconocen. Un estudio reciente que examinó la seguridad de la ketamina a largo plazo en dosis altas en pacientes con síndrome de dolor regional complejo (CRPS) que recibieron dosis anestésicas durante 5 días no demostró defectos cognitivos graves (61).

Clínicamente, el uso de ketamina para la neuroprotección intraoperatoria o en la unidad de cuidados intensivos apoyaría la hipótesis de que la ketamina puede proteger las funciones cognitivas. Significativamente, algunos investigadores clínicos han demostrado tras la realización de varios ensayos que una sola dosis de ketamina (0,5 mg/kg) atenúa la disfunción cognitiva post-operatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Además, han demostrado que la ketamina en la inducción reduce la incidencia de delirio posoperatorio del 31% al 3% (61).

En un estudio clínico, en el que los pacientes alcanzaron una profundidad de anestesia con niveles de ketamina de 250 a 300 µg/dl durante al menos 4,5 días (en un coma farmacológico), se informó que la terapia con ketamina profunda produjo un alivio eficaz del dolor crónico sin producir efectos cognitivos nocivos (61). Además, como se ha mencionado previamente, la ketamina provoca un incremento de liberación presináptica de glutamato y aumento de expresión del receptor AMPA GluA1 en la membrana postsináptica, lo que permite ser una opción terapéutica para pacientes con TDM, EA, esquizofrenia y otros trastornos cognitivo-afectivos (17).

Clonidina

La clonidina se encuentra en una familia de fármacos llamados agentes hipotensores alfa-agonistas de acción central. La clonidina también es un agente analgésico útil cuando se administra por vía epidural. Sin embargo, proporciona una analgesia inadecuada cuando se administra por vía sistémica. Tiene actividad antinociceptiva a través de diferentes mecanismos, incluidos los periféricos, supraespinales y principalmente de la médula espinal, así como la activación de las vías noradrenérgicas descendentes. En varios ensayos de inyección intratecal (IT), la clonidina redujo el comportamiento autónomo en un modelo animal con dolor neuropático, lo que sugiere que es un agente analgésico más potente que la monoterapia con morfina. Clínicamente, se demostró que suprime el dolor crónico en ensayos clínicos abiertos de pacientes con dolor neuropático crónico. Además, cuando se administró clonidina con morfina para el alivio del dolor crónico por vía intratecal la combinación resultó ser más potente y eficaz que cualquier fármaco administrado solo (61).

La administración IT de clonidina con un rango de dosis diaria promedio de 50 a 200 µg minimiza el riesgo de tolerancia a la morfina y, por lo tanto, reduce el riesgo de efectos secundarios relacionados con los opioides. Por lo tanto, la clonidina tiene el efecto sinérgico con otros medicamentos analgésicos y prolonga la sección analgésica, además de disminuir el riesgo de tolerancia a la morfina. Por otra parte, no hay evidencia significativa de amnesia retrógrada tras la infusión de clonidina. Su infusión provoca una sedación significativa y progresiva, sin embargo, todos los sujetos se despiertan fácilmente sin alterar la memoria (61).

Naloxona

La naloxona en dosis ultrabajas se administra en combinación con opioides para aumentar el efecto analgésico de los opioides y reducir el desarrollo de tolerancia a los opioides en pacientes con dolor crónico refractario al tratamiento. Por lo tanto, se ha demostrado que dosis ultrabajas de naloxona mejoran el efecto antinociceptivo de la metadona, así como también producen un impacto ahorrador de opioides en los pacientes a los que se les administra morfina. Un ejemplo es el estudio aleatorizado cruzado controlado con placebo en el que se administró a 31 mujeres con fibromialgia dosis de naloxona (4.5 mg /día) o placebo. Fueron seguidas durante 16 semanas y los resultados mostraron una reducción significativa del dolor en el grupo de naloxona de dosis baja en comparación con los que tomaron placebo (61).

Varios estudios han documentado la adición de naloxona en dosis ultrabajas a la mezcla de analgésicos como combinación de fármacos y su impacto beneficioso en los pacientes que padecen dolor crónico (61).

Con respecto a la función cognitiva, un informe publicado en 1985 ya sugirió que la naloxona de 1-10 mg IV podría mejorar las evaluaciones clínicas y psicométricas en pacientes con EA. Sin embargo, los científicos no han encontrado ningún efecto de 0,8 o 1,6 mg de naloxona IV sobre el rendimiento en pruebas específicas (copia de símbolos, sustitución de dígitos por símbolos y aprendizaje verbal) en voluntarios sanos. Además, algunos estudios no han mostrado ningún efecto de 10 o 20 mg de naloxona IV sobre el reconocimiento inmediato o retardado en sujetos sanos (61).

Más recientemente, los hallazgos demuestran que la naloxona puede facilitar el aprendizaje espacial y la función de la memoria y aumentar la potenciación a largo plazo de la sinapsis colateral-CA1 de Schaffer en cortes de hipocampo de ratas con demencia vascular. Por lo tanto, la naloxona podría tener efectos beneficiosos sobre la función cognitiva al modular y promover la plasticidad sináptica en la red neuronal del hipocampo, aunque esto aún está por estudiar (61).

7. CONCLUSIONES

Actualmente, la prevalencia de dolor crónico es alta en nuestra sociedad. Predomina el dolor neuropático y el dolor musculoesquelético, especialmente en población de edad avanzada. A su vez, la prevalencia de trastornos afectivos está en aumento y se advierte que en los próximos años seguirá aumentando su incidencia. Dentro de la población enferma por dolor crónico, la prevalencia de trastornos afectivos es mayor con respecto a la población sana. Los trastornos afectivos que con mayor frecuencia aparecen en personas con dolor crónico son el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y el Trastorno de Ansiedad Generalizada. La asociación entre dolor crónico y depresión es muy frecuente y muchos síntomas que aparecen en esta comorbilidad no se pueden atribuir solo a alguna de las dos patologías por separado. Es difícil saber si el dolor crónico es el desencadenante del TDM o si es el TDM lo que favorece la aparición del dolor crónico. Algunos autores concluyen que el dolor puede acelerar la depresión, así como la depresión puede intensificar el dolor. Por esto, muchos investigadores prefieren hablar del dolor crónico como una única patología que aúna todos estos síntomas físicos y psíquicos, con el fin de facilitar su estudio.

Con respecto a los trastornos cognitivos, su prevalencia aumenta con la edad y afecta especialmente a pacientes ancianos. Los trastornos cognitivos más frecuentes son la Enfermedad de Alzheimer (EA) y otros tipos de demencias como la Demencia Vascular y la Degeneración Frontotemporal. A diferencia de lo que ocurría en los trastornos afectivos, la relación entre el dolor crónico y la demencia no está tan clara. Esto es debido a que los pacientes con deterioro cognitivo tienen más dificultades a la hora de comunicar y expresar el dolor y esto puede suponer un sesgo en los resultados de los estudios publicados hasta el momento.

El dolor crónico no deja de ser una enfermedad por sí sola, y su impacto sobre cualquier enfermedad es evidente debido a la disminución de la calidad de vida que produce. Sin embargo, en los trastornos afectivos como la depresión se ha visto que el impacto es mayor debido a que también afecta a la respuesta del tratamiento farmacológico. Los pacientes con depresión sin dolor crónico toleran mejor el tratamiento antidepresivo y mejoran con más facilidad que los que sufren dolor crónico. Por otra parte, el impacto del dolor crónico en trastornos cognitivos como la Enfermedad de Alzheimer no es tan evidente debido al problema, antes comentado, que presentan estos pacientes a la hora

de evaluar el dolor. Se ha visto que algunos estudios apoyan la idea de que los pacientes con EA tienen menor intensidad del dolor ante un estímulo nociceptivo y alteración de la tolerancia al dolor con respecto a los pacientes sanos. Además, se piensa que la percepción del dolor agudo en estos pacientes se preserva mientras que la experiencia del dolor crónico puede verse alterada.

Para conocer mejor la comorbilidad entre el dolor crónico y los trastornos cognitivos y emocionales, la mayoría de los estudios se han basado en demostrar y explicar los cambios neuroanatómicos y mecanismos moleculares que se producen.

En la asociación del dolor crónico con el TDM, se ha observado que las regiones que se vieron afectadas en ambas patologías fueron principalmente el área somatosensorial primaria (S1) y córtex somatosensorial secundario (S2), ambos implicados en la discriminación sensorial del dolor y, por otra parte, el córtex insular (CI), el córtex prefrontal (CPF), el córtex cingular anterior (CCA), el tálamo, el hipocampo y la amígdala, implicados en el componente afectivo del dolor. A su vez, se descubrieron varios mecanismos moleculares que podrían explicar la asociación del dolor crónico con la depresión. Entre ellos, destacan las alteraciones de la señalización de glutamato y el sistema endocannabinoide, el déficit del sistema monoaminérgico (5-HT, NA y DA) y de los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), entre otros mecanismos transcripcionales, traslacionales y epigenéticos. El tratamiento de estos pacientes es muy variado y son muchos los fármacos que se emplean en la actualidad: fármacos opioides, antidepresivos, antiepilépticos, las benzodiazepinas, la ketamina, etc. Otros muchos están en estudios preclínicos y aún no se han aprobado. Muchas de las terapias que dan esperanza para tratar a estos pacientes en el futuro son las ampakinas y las terapias dirigidas a receptores 5HT-1A, mientras que otros tratamientos basados en BDNF, terapias dirigidas al sistema endocannabinoide o inhibidores de histonas deacetilasas necesitan más investigaciones debido a que no se han probado lo suficiente o no se han conseguido los efectos esperados.

Por último, los autores que apoyan la relación entre dolor crónico y Enfermedad de Alzheimer concluyen, tras varios estudios, que la patogenia de la EA podría estar inducida por dolor crónico como consecuencia de la disfunción del sistema LC-NA y la neuroinflamación de la microglía. El dolor crónico induce a una activación patológica del sistema LC-NA e incrementa, como resultado, la liberación de NA en áreas cerebrales como el córtex prefrontal e hipocampo, induciendo a la activación proinflamatoria de la microglía. En cuanto al tratamiento, actualmente lo único que ha beneficiado al paciente con EA y dolor crónico es el tratamiento sintomático debido a que no hay nada que revierta la enfermedad ni ralentice su desarrollo. En ocasiones se utilizan los inhibidores de acetilcolinesterasa, especialmente la neostigmina, aunque su uso no está del todo claro pues no cambia a grandes rasgos la línea temporal de la enfermedad. Otros muchos fármacos siguen en estudios preclínicos sin obtener buenos resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. International Association for the Study of Pain. IASP Terminology [Internet]. 2021 [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>
2. Clinalgia. La nueva Clasificación Internacional del Dolor Crónico [Internet]. 2021 [cited 2021 May 5]. Available from: <https://clinalgia.com/nueva-clasificacion-internacional-del-dolor-cronico/>
3. Greene SA. Chronic Pain: Pathophysiology and Treatment Implications. *Top Companion Anim Med*. 2010;25(1):5–9.
4. Grünenthal. Dolor crónico [Internet]. 2021 [cited 2021 May 5]. Available from: <http://www.changepain-ecomodules.com/index?modulesId=2&languagesId=3>
5. Dydyk AM, Yarrarapu SNS, Conermann T. Chronic Pain. *StatPearls*. 2021;1–19.
6. Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev*. 2014;66(1):80–101.
7. Fava M, Davidson KG. Definition and Epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19(2).
8. Kroenke K, Bair MJ, Damush TM, Wu J, Hoke S, Sutherland J, et al. Optimized antidepressant therapy and pain self-management in primary care patients with depression and musculoskeletal pain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;301(20):2099–110.
9. Borsook D. Neurological diseases and pain. *Brain*. 2012;135(2):320–44.
10. Cravello L, Di Santo S, Varrassi G, Benincasa D, Marchettini P, de Tommaso M, et al. Chronic Pain in the Elderly with Cognitive Decline: A Narrative Review. *Pain Ther*. 2019;8(1):53–65.
11. Wasan AD, Alpay M, Nejad SH. Fisiopatología, comorbilidad psiquiátrica y tratamiento del dolor. In: *Massachusetts General Hospital Tratado de Psiquiatría Clínica*. Second Edi. 2017. p. 852–62.
12. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of. *Am Med Assoc*. 2015;62(June 2005).
13. Joel Katz, Brittany N Rosenbloom SF. Chronic Pain, Psychopathology, and DSM-5 Somatic Symptom Disorder. *La Rev Can Psychiatr*. 2015;60(4):160–7.
14. Choinière M, Dion D, Peng P, Banner R, Barton PM, Boulanger A, et al. The Canadian STOP-PAIN project - Part 1: Who are the patients on the waitlists of multidisciplinary pain treatment facilities? *Can J Anesth*. 2010;57(6):539–48.
15. Li J-X. Pain and depression comorbidity: a preclinical perspective. *Behav Brain Res*. 2015;23(1):1–7.

16. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast.* 2017;2017.
17. Doan L, Manders T, Wang J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural Plast.* 2015;2015.
18. H. Kim, L. Chen GL et al. Brain indoleamine 2,3- dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. *he J Clin Investig.* 2012;vol.122:2940–54.
19. L. Gonçalves, R. Silva FP-R et al. Neuropathic pain is associated with depressive behaviour and induces neuroplasticity in the amygdala of the rat. *Exp Neurol.* 2008;213.
20. Ramírez LA, Pérez-Padilla EA, García-Oscos F, Salgado H, Atzori M, Pineda JC. Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. *Biomédica.* 2018;38(3):437–50.
21. Residente E, Castañeda GA, Eduardo R, Jares P, Alberto J, Medina V. Factor neurotrófico derivado del cerebro en el trastorno depresivo mayor. *El Resid.* 2010;5(1):19–21.
22. Reddy SY, Rasmussen NA, Fourie NH, Berger RS, Martino AC, Gill J, et al. Sleep quality, BDNF genotype and gene expression in individuals with chronic abdominal pain. *BMC Med Genomics.* 2014;7(1):1–12.
23. Huang WENJ, Chen WEIWEI, Zhang XIA. Endocannabinoid system : Role in depression , reward and pain control (Review). *Mol Med Rep.* 2016;2899–903.
24. Carlezon WA, Duman RS, Nestler EJ. The many faces of CREB. *Trends Neurosci.* 2005;28(8):436–45.
25. Barrot M, Olivier JDA, Perrotti LI, DiLeone RJ, Berton O, Eisch AJ, et al. CREB activity in the nucleus accumbens shell controls gating of behavioral responses to emotional stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(17):11435–40.
26. Descalzi G, Fukushima H, Suzuki A, Kida S, Zhuo M. Genetic enhancement of neuropathic and inflammatory pain by forebrain upregulation of CREB-mediated transcription. *Mol Pain.* 2012;8(1):1.
27. Li N, Lee B, Liu R, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science (80-).* 2011;329(5994):959–64.
28. Lyu D, Yu W, Tang N, Wang R, Zhao Z, Xie F, et al. The mTOR signaling pathway regulates pain-related synaptic plasticity in rat entorhinal-hippocampal pathways. *Mol Pain.* 2013;9(1):1–11.
29. Golden SA, Christoffel DJ, Hodes GE, Heshmati M, Magida J, Davis K, et al. Epigenetic regulation of synaptic remodeling in stress disorders. *Nat Med.* 2013;19(3):337–44.

30. Schroeder FA, Lewis MC, Fass DM, Wagner FF, Zhang YL, Hennig KM, et al. A Selective HDAC 1/2 Inhibitor Modulates Chromatin and Gene Expression in Brain and Alters Mouse Behavior in Two Mood-Related Tests. *PLoS One*. 2013;8(8).
31. Achterberg WP, Erdal A, Husebo BS, Kunz M, Lautenbacher S. Are Chronic Pain Patients with Dementia Being Undermedicated? *J Pain Res*. 2021;Volume 14:431–9.
32. Cao S, Fisher DW, Yu T, Dong H. The link between chronic pain and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):1–11.
33. Lawn T, Aman Y, Rukavina K, Sideris-Lampretsas G, Howard M, Ballard C, et al. Pain in the neurodegenerating brain: insights into pharmacotherapy for Alzheimer disease and Parkinson disease. *Pain*. 2021;162(4):999–1006.
34. Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br J Pharmacol*. 2016;173(4):649–65.
35. Ma L, Nagai J, Ueda H. Microglial activation mediates de novo lysophosphatidic acid production in a model of neuropathic pain. *J Neurochem*. 2010;115(3):643–53.
36. Barcelon EE, Cho WH, Jun SB, Lee SJ. Brain microglial activation in chronic pain-associated affective disorder. *Front Neurosci*. 2019;13(March):1–10.
37. Loggia ML, Chonde DB, Akeju O, Arabasz G, Catana C, Edwards RR, et al. Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. *Brain*. 2015;138(3):604–15.
38. Kate Shannon . GODPJSJMCFRN. Brain glial activation in fibromyalgia - a multi-site positron emission tomography investigation Daniel. *Physiol Behav*. 2016;176(1):139–48.
39. Xu N, Tang XH, Pan W, Xie ZM, Zhang GF, Ji MH, et al. Spared nerve injury increases the expression of microglia M1 markers in the prefrontal cortex of rats and provokes depression-like behaviors. *Front Neurosci*. 2017;11(APR):1–12.
40. Gyoneva S, Traynelis SF. Norepinephrine modulates the motility of resting and activated microglia via different adrenergic receptors. *J Biol Chem*. 2013;288(21):15291–302.
41. David F. Barnard, Kristin M. Gabella, Adam C. Kulp, Austin D. Parker, Patrick B. Dugan and JDJ. Sex Differences in the Regulation of Brain IL-1 β in Response to Chronic Stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;63(8):1–18.
42. Liu H, Leak RK, Hu X. Neurotransmitter receptors on microglia. *Stroke Vasc Neurol*. 2016;1(2):52–8.
43. Schlachetzki JCM, Fiebich BL, Haake E, de Oliveira ACP, Candelario-Jalil E, Heneka MT, et al. Norepinephrine enhances the LPS-induced expression of COX-2 and secretion of PGE2 in primary rat microglia. *J Neuroinflammation*. 2010;7:1–10.
44. T. A. Kato, Y. Yamauchi, H. Horikawa, A. Monji, Y. Mizoguchi, Y. Seki, K. Hayakawa, H. Utsumi SK. Neurotransmitters, Psychotropic Drugs and Microglia: Clinical Implications for Psychiatry. *Curr Med Chem*. 2013;20(3).

45. Tenore PL. Psychotherapeutic Benefits of Opioid Agonist Therapy. *J Addict Dis.* 2008;27(3):49–65.
46. Gudín J, Fudín J. A Narrative Pharmacological Review of Buprenorphine: A Unique Opioid for the Treatment of Chronic Pain. *Pain Ther.* 2020;9(1):41–54.
47. Kopsky DJ, Keppel Hesselink JM. High Doses of Topical Amitriptyline in Neuropathic Pain: Two Cases and Literature Review. *Pain Pract.* 2012;12(2):148–53.
48. Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, Fields HL. Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: Double-blind, randomized trial. *J Pain.* 2005;6(11):741–6.
49. Zis P, Daskalaki A, Bountouni I, Sykioti P, Varrassi G, Paladini A. Depression and chronic pain in the elderly: Links and management challenges. *Clin Interv Aging.* 2017;12:709–20.
50. Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain.* 2002;6(1):17–24.
51. Mattia C CF. Indantadol, a novel NMDA antagonist and nonselective MAO inhibitor for the potential treatment of neuropathic pain. *IDrugs.* 2007;10(9):636–44.
52. Zhang J, Abdullah JM. The role of GluA1 in central nervous system disorders. *Rev Neurosci.* 2013;24(5):499–505.
53. Chang MC. Conservative Treatments Frequently Used for Chronic Pain Patients in Clinical Practice: A Literature Review. *Cureus.* 2020;12(8):10–5.
54. Bidari A, Moazen-Zadeh E, Ghavidel-Parsa B, Rahmani S, Hosseini S, Hassankhani A. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. *DARU, J Pharm Sci.* 2019;27(1):149–58.
55. Haleem DJ. Targeting Serotonin1A Receptors for Treating Chronic Pain and Depression. *Curr Neuroparmacol.* 2019;17(12):1098–108.
56. Vanegas MAA, Cárdenas SP. Estimulación cerebral profunda en trastornos neurológicos y psiquiátricos. *Cochrane Collab.* 2016;27(3):519–34.
57. Bauer U, Pitzer S, Schreier MM, Osterbrink J, Alzner R, Iglseider B. Pain treatment for nursing home residents differs according to cognitive state - A cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):1–10.
58. Erdal A, Flo E, Aarsland D, Ballard C, Slettebo DD, Husebo BS. Efficacy and Safety of Analgesic Treatment for Depression in People with Advanced Dementia: Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (DEP.PAIN.DEM). *Drugs and Aging.* 2018;35(6):545–58.
59. Husebo BS, Achterberg W, Flo E. Identifying and Managing Pain in People with Alzheimer's Disease and Other Types of Dementia: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2016;30(6):481–97.

60. Eldufani J, Blaise G. The role of acetylcholinesterase inhibitors such as neostigmine and rivastigmine on chronic pain and cognitive function in aging: A review of recent clinical applications. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv*. 2019;5:175–83.
61. Eldufani JB. Role of the multidrug-based approach to control chronic pain and cognitive impairment in people with chronic refractory pain. 2017.